

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml (5 mg/ml).

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 $\kappa$  anti-interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

### Excipiente com efeito conhecido

#### Conteúdo em sódio

Cada dose contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg).

#### Conteúdo em polissorbato

Cada unidade de volume contém 11,1 mg de polissorbato 80, que é equivalente a 10,4 mg por dose de 130 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

A solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

#### Doença de Crohn

IMULDOSA é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF $\alpha$  ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

### 4.2 Posologia e modo de administração

IMULDOSA concentrado para solução para perfusão deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn.

IMULDOSA concentrado para solução para perfusão deve ser utilizado apenas para a dose de indução intravenosa.

## Posologia

### Doença de Crohn

O tratamento com IMULDOSA deve ser iniciado com uma dose intravenosa única baseada no peso corporal. A solução para perfusão deve ser composta pelo número de frascos para injetáveis de IMULDOSA 130 mg, conforme especificado na Tabela 1 (ver secção 6.6 para a preparação).

*Tabela 1 Administração inicial intravenosa de IMULDOSA*

<b>Peso corporal no momento da administração</b>	<b>Dose recomendada<sup>a</sup></b>	<b>Número de frascos para injetáveis de IMULDOSA 130 mg</b>
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> Aproximadamente 6 mg/kg

A primeira dose subcutânea deve ser dada na semana 8 após a dose intravenosa. Para a posologia do regime de administração subcutânea subsequente, ver secção 4.2 do RCM de IMULDOSA solução injetável (frasco para injetável) e da solução injetável em seringa pré-cheia.

### *Idosos (≥ 65 anos)*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal e hepático*

O ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas quaisquer recomendações posológicas.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia do ustecinumab para o tratamento da doença de Crohn em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

IMULDOSA 130 mg destina-se apenas a administração intravenosa. Deve ser administrada durante, pelo menos, uma hora. Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

## **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa clinicamente relevante (p.e., tuberculose ativa; ver secção 4.4).

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

### Infeções

O ustecinumab pode ter potencial para aumentar o risco de infeções e reativar infeções latentes. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, foram observadas infeções bacterianas, fúngicas e virais graves em doentes tratados com o ustecinumab (ver secção 4.8).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com ustecinumab, incluindo reativação da tuberculose, outras infeções bacterianas oportunistas (incluindo infeção micobacteriana atípica,

meningite por *Listeria*, pneumonia por *Legionella* e nocardiose), infecções fúngicas oportunistas, infecções virais oportunistas (incluindo encefalite por herpes simplex 2) e infecções parasitárias (incluindo toxoplasmose ocular).

Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de IMULDOSA em doentes com infecção crónica ou história de infecção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com IMULDOSA, os doentes devem ser avaliados em relação a infecção por tuberculose. IMULDOSA não pode ser administrado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). O tratamento para a tuberculose latente deve ser iniciado antes de se administrar IMULDOSA. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de IMULDOSA, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso de terapêutica adequado. Os doentes em tratamento com IMULDOSA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infecção. Se um doente desenvolver uma infecção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e IMULDOSA não deverá ser administrado até resolução da infecção.

### Doenças malignas

Imunossuppressores como o ustecinumab têm potencial para aumentar o risco de doença maligna. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, alguns doentes tratados com ustecinumab desenvolveram doenças malignas cutâneas e não cutâneas (ver secção 4.8). O risco de doença maligna pode ser maior em doentes com psoríase que tenham sido tratados com outros biológicos durante o curso da sua doença.

Não foram realizados estudos incluindo doentes com história de doença maligna ou em que fosse continuado o tratamento em doentes que desenvolveram doença maligna durante a terapêutica com ustecinumab. Deste modo, recomenda-se precaução ao considerar a utilização de IMULDOSA nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com história médica de terapêutica imunossupressora prolongada ou com história de tratamento PUVA, devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de cancro da pele (ver secção 4.8).

### Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória

#### *Sistémica*

Foram relatadas reações de hipersensibilidade graves no período pós comercialização, em alguns casos, vários dias após o tratamento. Ocorreram anafilaxia e angioedema. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída uma terapêutica apropriada e a administração de IMULDOSA deve ser imediatamente interrompida (ver secção 4.8).

#### Reações relacionadas com a perfusão

Em ensaios clínicos, foram observadas reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8). No período de pós comercialização foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas à perfusão. Se for observada uma reação grave ou que represente perigo de vida, deve ser instituído um tratamento adequado e o ustecinumab deve ser descontinuado.

#### *Respiratória*

Foram relatados casos de alveolite alérgica e pneumonia eosinofílica, e pneumonia em organização não infecciosa durante a utilização no período pós-aprovação de ustecinumab. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi notificada melhoria após a descontinuação do ustecinumab e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Caso a infecção tenha sido excluída e o diagnóstico confirmado, descontinuar o tratamento com ustecinumab e instituir tratamento adequado (ver secção 4.8).

### Acontecimentos cardiovasculares

Num estudo observacional de pós-comercialização, foram observados acontecimentos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, em doentes com psoríase expostos ao ustecinumab. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com ustecinumab.

### Vacinações

Recomenda-se que vacinas de vírus vivos ou vacinas de bactérias vivas, tais como Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), não sejam administradas simultaneamente com IMULDOSA. Não foram realizados estudos específicos em doentes que tenham recebido recentemente vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes em tratamento com o ustecinumab. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com IMULDOSA deve ser interrompido durante, pelo menos, 15 semanas após a última dose, podendo ser retomado, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento específico para a vacina para obter informação adicional e orientação sobre a utilização concomitante de agentes imunossuppressores pós-vacinação.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.5 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Os doentes em tratamento com IMULDOSA podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

O tratamento prolongado com o ustecinumab não suprime a resposta imunitária humoral ao polissacárido do pneumococos nem a vacinas do tétano (ver secção 5.1).

### Terapêutica imunossupressora concomitante

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia do ustecinumab em associação com agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia do ustecinumab. Nos estudos na doença de Crohn, o uso concomitante de imunossuppressores ou corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia do ustecinumab. Recomenda-se precaução ao considerar a utilização concomitante de outros agentes imunossuppressores e IMULDOSA ou quando se substitui a terapêutica com um imunossupressor biológico por IMULDOSA (ver secção 4.5).

### Imunoterapia

O ustecinumab não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alérgica. Não se sabe se o ustecinumab pode afetar a imunoterapia alérgica.

### Reações cutâneas graves

Em doentes com psoríase, foi notificada dermatite exfoliativa após tratamento com ustecinumab (ver secção 4.8). Os doentes com psoríase em placas podem desenvolver psoríase eritrodérmica, com sintomas que podem ser clinicamente indistinguíveis da dermatite exfoliativa, como parte do curso natural da doença. Como parte da monitorização da psoríase do doente, os médicos devem estar atentos para os sintomas da psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa. Se estes sintomas ocorrerem, deve ser instituída a terapêutica adequada. IMULDOSA deve ser interrompido se houver suspeita de uma reação medicamentosa.

### Doenças relacionadas com lúpus

Foram notificados casos de doenças relacionadas com lúpus em doentes tratados com ustecinumab, incluindo lúpus eritematoso cutâneo e síndrome do tipo lúpus. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol ou se acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar atendimento

médico imediato. Se for confirmado o diagnóstico de doença relacionada com lúpus, o tratamento com ustecinumab deve ser interrompido e deve ser iniciado o tratamento adequado.

#### Populações especiais

##### *Idosos (≥ 65 anos)*

Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança do ustecinumab, nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com IMULDOSA, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos em indicações aprovadas, embora o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não seja suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente, em comparação com os doentes mais jovens.

Deve ter-se precaução no tratamento dos idosos, porque, em geral, há uma maior incidência de infeções nesta população de doentes.

##### Conteúdo em sódio

IMULDOSA contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, IMULDOSA é diluído em solução para perfusão de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%). Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com ingestão controlada de sódio (ver secção 6.6).

##### Conteúdo em polissorbato

IMULDOSA contém 1,11 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 10,4 mg por dose de 130 mg.

O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com IMULDOSA.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Não foram realizados estudos de interação em humanos. Na análise farmacocinética populacional dos estudos de fase 3, foi avaliado o efeito dos medicamentos concomitantes mais frequentemente utilizados em doentes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre a farmacocinética do ustecinumab. Não se verificaram indícios de interação com estes medicamentos concomitantes. A base para esta análise consistiu no facto de, pelo menos, 100 doentes (> 5% da população estudada) terem sido tratados concomitantemente com estes medicamentos durante, pelo menos, 90% do período de estudo. A farmacocinética do ustecinumab não foi impactada pela associação com MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroides orais, em doentes com artrite psoriática, doença de Crohn ou exposição prévia a agentes anti-TNF $\alpha$  em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn.

Os resultados de um estudo *in vitro* não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia do ustecinumab em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia do ustecinumab. Nos estudos na doença de Crohn, o uso concomitante de imunossuppressores ou corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia do ustecinumab (ver secção 4.4).

## 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

### Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição ao ustecinumab com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gravidezes expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um aumento do risco de malformações congénitas maiores no recém-nascido.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de IMULDOSA durante a gravidez.

O ustecinumab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes nascidos de doentes do sexo feminino tratadas com ustecinumab durante a gravidez. Desconhece-se o impacto clínico deste facto, no entanto, o risco de infeção em lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab pode estar aumentado após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.5). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

### Amamentação

As informações limitadas disponíveis na literatura publicada sugerem que o ustecinumab é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. Desconhece-se se ustecinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de ustecinumab para reações adversas em lactentes, a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento ou de interromper a terapêutica com IMULDOSA tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com IMULDOSA para a mulher.

### Fertilidade

O efeito de ustecinumab na fertilidade humana não foi avaliado (ver secção 5.3).

## 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de IMULDOSA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 5%) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática e na doença de Crohn tratadas com ustecinumab foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada de natureza ligeira e não foi necessária a interrupção do tratamento em estudo. As reações adversas mais graves reportadas para o ustecinumab foram reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O perfil de segurança global foi semelhante nos doentes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

### Lista tabular das reações adversas

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em adultos a ustecinumab em 14 estudos de Fase 2 e Fase 3 envolvendo 6709 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática e 1749 com doença de Crohn). Isto inclui exposição ao ustecinumab durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos durante, pelo menos, 6 meses ou 1 ano (4577 e 3253 doentes com psoríase, artrite psoriática ou doença de Crohn, respetivamente) e exposição durante pelo menos 4 ou 5 anos (1482 e 838 doentes com psoríase, respetivamente).

A Tabela 2 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática e na doença de Crohn, assim como as reações reportadas durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pela classe de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), Muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 2 Lista das reações adversas

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência: Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Frequentes: Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral do trato respiratório superior, infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema)
Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Tonturas, cefaleias Pouco frequentes: Paralisia facial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Dor orofaríngea Pouco frequentes: Congestão nasal Raros: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raros: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustular, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermatite exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raros: Penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raros: Síndrome do tipo lúpus
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local da injeção Pouco frequentes: Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido), astenia

## Descrição de reações adversas selecionadas

### Infeções

Em estudos controlados por placebo em doentes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn, as taxas de infeção ou de infeção grave foram semelhantes entre os doentes tratados com ustecinumab e os doentes tratados com placebo. Na fase controlada por placebo destes estudos clínicos, a taxa de infeção foi de 1,36 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e de 1,34 nos doentes tratados com placebo. As infeções graves ocorreram numa taxa de 0,03 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (30 infeções graves em 930 doente-anos de seguimento) e de 0,03 nos doentes tratados com placebo (15 infeções graves em 434 doente-anos de seguimento) (ver secção 4.4).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn, representando 11 581 doente-anos de exposição em 6709 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,0 anos; 1,1 anos para estudos na doença psoriática e 0,6 anos para estudos na doença de Crohn. A taxa de infeção foi de 0,91 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (199 infeções graves em 11.581 doente-anos de seguimento) e as infeções graves notificadas incluíram pneumonia, abscesso anal, celulite, diverticulite, gastroenterite e infeções virais.

Nos estudos clínicos, os doentes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com isoniazida não desenvolveram tuberculose.

### Doenças malignas

Na fase controlada por placebo dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn, a incidência de doenças malignas, excluindo o cancro de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (1 doente em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,23 nos doentes tratados com placebo (1 doente em 434 doente-anos de seguimento). A incidência de cancro de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (4 doentes em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,46 nos doentes tratados com placebo (2 doentes em 433 doente-anos de seguimento).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn, representando 11 561 doente-anos de exposição em 6709 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,0 anos; 1,1 anos para estudos na doença psoriática e 0,6 anos para estudos na doença de Crohn. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 62 doentes em 11 561 doente-anos de seguimento (incidência de 0,54 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab). A incidência de doenças malignas relatadas em doentes tratados com ustecinumab foi comparável à incidência expectável na população em geral (rácio de incidência padronizado = 0,93 [intervalo de confiança de 95%: 0,71, 1,20], ajustada por idade, género e raça). As doenças malignas mais frequentemente observadas, para além do cancro de pele não melanoma, foram os cancros da próstata, colorretal, melanoma e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,49 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (56 doentes em 11 545 doente-anos de seguimento). A taxa de doentes com carcinoma espinocelular versus carcinoma basocelular (3:1) é comparável à taxa expectável na população em geral (ver secção 4.4).

### Reações à perfusão e de hipersensibilidade

Em estudos de indução intravenosa na doença de Crohn, não foram reportados acontecimentos de anafilaxia ou outras reações graves relacionadas com a perfusão após a dose única intravenosa. Nestes estudos, 2,42% de 785 doentes tratados com placebo e 1,9% de 790 doentes tratados com a dose recomendada de ustecinumab reportaram acontecimentos adversos que ocorreram durante ou até uma

hora após perfusão. No período de pós comercialização foram notificadas reações graves relacionadas com a perfusão, incluindo reações anafiláticas à perfusão (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

##### *Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas*

A segurança de ustecinumab foi estudada em dois estudos de fase 3 em doentes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo envolveu 110 doentes com idade entre os 12 e os 17 anos tratados até 60 semanas e o segundo estudo envolveu 44 doentes com idade entre os 6 e os 11 anos tratados até 56 semanas. Em geral, os acontecimentos adversos notificados nestes dois estudos com dados de segurança até 1 ano foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

### **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses únicas até 6 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC05.

IMULDOSA é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

#### Mecanismo de ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1 $\kappa$  totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12R $\beta$ 1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se liga à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram já ligadas aos recetores IL-12R $\beta$ 1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antigénios, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática e a doença de Crohn.

Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn através da interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças.

Em doentes com doença de Crohn, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, os quais foram mantidos durante a fase de manutenção. A PCR foi avaliada durante a

extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram, de forma geral, sustentadas até à semana 252.

### Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase<sup>2</sup> (PHOENIX 2), os doentes adultos tratados com ustecinumab por, pelo menos, 3,5 anos desenvolveram respostas de anticorpos quer ao polissacárido do pneumococos quer à vacina do tétano, semelhantes ao grupo de controlo sujeito a tratamento não sistémico da psoríase. Proporções semelhantes de doentes adultos desenvolveram níveis protetores de anticorpos anti-pneumococos e anti-tétano e os títulos de anticorpos foram similares entre os doentes tratados com ustecinumab e doentes controlo.

### Eficácia clínica

#### Doença de Crohn

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação do *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica.

Os estudos de indução incluíram 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) doentes. O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a proporção de indivíduos com resposta clínica (definida como uma diminuição  $\geq 100$  pontos na pontuação do CDAI) na semana 6. Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de, aproximadamente, 6 mg/kg (ver Tabela 1, secção 4.2), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0.

Os doentes no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF $\alpha$ . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF $\alpha$  e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF $\alpha$ . Neste estudo, 29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF $\alpha$ .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF $\alpha$  anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF $\alpha$  anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de doentes apresentaram resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo (Tabela 3). A resposta e a remissão clínica foram significativas logo na semana 3 nos doentes tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 3: Indução de Resposta e Remissão Clínica nos Estudos UNITI-1 e UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recomendada de ustecinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recomendada de ustecinumab N = 209
Remissão clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

Resposta com 70 pontos é definida como diminuição na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos

\* Falências a anti-TNF $\alpha$

\*\* Falências a terapêutica convencional

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

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

O estudo de manutenção (IM-UNITI) avaliou 388 doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de IMULDOSA Solução injetável (frasco para injetáveis) e da Solução injetável em seringa pré-cheia.

Proporções significativamente maiores de doentes mantiveram a remissão e a resposta clínica nos grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo com placebo na semana 44 (ver Tabela 4).

Tabela 4: Manutenção da Resposta e da Remissão Clínica no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)

	Placebo* N = 131 <sup>†</sup>	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 <sup>†</sup>	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 <sup>†</sup>
Remissão clínica	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Resposta clínica	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

\* O grupo do placebo consistia em doentes que estavam a responder a ustecinumab e que foram aleatorizados para receber placebo no início da terapêutica de manutenção.

<sup>†</sup> Doentes que estavam em resposta clínica ao ustecinumab com 100 pontos no início da terapêutica de manutenção

<sup>‡</sup> Doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF $\alpha$

<sup>§</sup> Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF $\alpha$

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

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

<sup>c</sup> nominalmente significativo (p < 0,05)

No estudo IM-UNITI, 29 de 129 doentes não mantiveram a resposta ao ustecinumab quando tratados em intervalos de 12 semanas tendo sido autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI  $\geq 220$  pontos e um aumento  $\geq 100$  pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada em 41,4% dos doentes 16 semanas após o ajuste da dose.

Os doentes que não apresentavam uma resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 doentes) entraram para a parte não aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento. Oito semanas depois, 50,5% dos doentes alcançaram uma resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes com dose de manutenção continuada, a maioria manteve resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na semana 44, em proporções que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab.

Dos 131 doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 51 subsequentemente deixaram de responder e receberam 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas. A maioria dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes 51 doentes, 70,6% alcançaram resposta clínica e 39,2% alcançaram remissão clínica 16 semanas após receberem a primeira dose subcutânea de ustecinumab.

No IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os 567 doentes que entraram e foram tratados com ustecinumab na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com TNF, quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais.

Não foram identificadas novas questões de segurança na extensão deste estudo até 5 anos de tratamento em doentes com doença de Crohn.

#### *Endoscopia*

O aspeto endoscópico da mucosa foi avaliado num subestudo envolvendo 252 doentes elegíveis com atividade da doença endoscópica no nível basal. O parâmetro de avaliação primário consistiu na alteração relativamente ao nível basal na *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), uma pontuação composta envolvendo 5 segmentos ileo-cólicos da presença/tamanho de úlceras, proporção da superfície da mucosa coberta por úlceras, proporção da superfície da mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/estenoses. Na semana 8, após a dose de indução única intravenosa, a alteração na pontuação SES-CD foi superior no grupo do ustecinumab (n = 155, alteração média = -2,8) relativamente ao grupo do placebo (n = 97, alteração média = -0,7, p = 0,012).

#### *Resposta das fístulas*

Num subgrupo de doentes com fístulas abertas no nível basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dos doentes tratados com ustecinumab alcançaram uma resposta das fístulas nas 44 semanas (definida como uma redução  $\geq 50\%$  no número de fístulas abertas relativamente ao nível basal do estudo de indução) em comparação com 5/11 (45,5%) do grupo exposto ao placebo.

#### *Qualidade de vida relacionada com a saúde*

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através do questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ) e do SF-36. Na semana 8, os doentes que receberam ustecinumab demonstraram melhorias superiores e com significado clínico, estatisticamente significativas, na pontuação total do IBDQ e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36, em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 no estudo UNITI-2, em comparação com o placebo. Estas melhorias foram, geralmente, melhor sustentadas nos doentes tratados com ustecinumab no estudo IM-UNITI até à semana 44 em comparação com o placebo.

A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde foi geralmente mantida durante a extensão até à semana 252.

#### Imunogenicidade

Durante o tratamento com ustecinumab podem desenvolver-se anticorpos contra o ustecinumab e a maioria é neutralizante. A formação de anticorpos anti-ustecinumab está associada ao aumento da depuração de ustecinumab em doentes com doença de Crohn. Não foi observada redução de eficácia. Não existe correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustecinumab e a ocorrência de reações no local de injeção.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

Nos doentes que seguem a dose recomendada de indução intravenosa, a mediana da concentração sérica máxima de ustecinumab, observada 1 hora após a perfusão, foi de 126,1 µg/ml em doentes com doença de Crohn.

#### Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal ( $V_z$ ) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase encontra-se dentro do intervalo de 57 a 83 ml/kg.

#### Biotransformação

Desconhece-se a via metabólica exata do ustecinumab.

#### Eliminação

A mediana da depuração sistémica (Cl) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase situa-se entre 1,99 e 2,34 ml/dia/kg. A mediana da semivida ( $t_{1/2}$ ) do ustecinumab foi de, aproximadamente, 3 semanas nos doentes com doença de Crohn, psoríase e/ou artrite psoriática, situando-se entre 15 e 32 dias em todos os estudos na psoríase e artrite psoriática.

#### Linearidade da dose

A exposição sistémica do ustecinumab ( $C_{max}$  e AUC) aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose após uma administração única intravenosa de doses situadas no intervalo entre 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg.

#### Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou compromisso hepático.

Não foram realizados estudos específicos com ustecinumab por via intravenosa em doentes idosos ou pediátricos.

Em doentes com doença de Crohn, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos a ustecinumab, embora o peso corporal tenha sido a principal covariável que afetou o volume de distribuição. Adicionalmente na doença de Crohn, a depuração foi afetada pela Proteína C Reativa, estado de falência ao antagonista do TNF, raça (asiático *versus* não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de  $\pm 20\%$  do valor normal ou de referência do respetivo parâmetro farmacocinético, assim, o ajuste da dose não é necessário para estas covariáveis. A utilização concomitante de imunomoduladores não teve um impacto significativo na distribuição do ustecinumab.

#### Regulação enzimática do CYP450

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados num estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, que demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23, em concentrações de

10 ng/ml não alteraram a atividade enzimática humana do CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4; ver secção 4.5).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais (ex. toxicidade de órgãos) para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações de farmacologia de segurança. Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade masculina nem anomalias congénitas ou toxicidade de desenvolvimento. Não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade feminina utilizando um anticorpo análogo à IL-12/23 em ratos.

Os níveis de dose em estudos em animais eram, aproximadamente, 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada em doentes com psoríase e deram origem a concentrações séricas máximas em macacos que eram mais de 100 vezes superiores às observadas no ser humano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ustecinumab devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a proteína IL-12/23 p40 de roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

EDTA sal dissódico di-hidratado (E385)  
L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
L-metionina  
Polissorbato 80 (E433)  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos. IMULDOSA apenas pode ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%). IMULDOSA não pode ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

2 anos.  
Não congelar.

Após a diluição, a estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 24 horas a 23°C - 27°C ou 7 dias a 2°C - 8°C.

Sob o ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não deverão ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C a menos que a diluição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C). Não congelar.  
Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Para condições de conservação após a diluição do medicamento, ver secção 6.3.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

26 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I de 30 ml, fechado com uma rolha revestida com borracha de butilo. IMULDOSA está disponível numa embalagem com 1 frasco para injetáveis.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução no frasco para injetáveis de IMULDOSA não deve ser agitada. A solução deve ser inspecionada visualmente em relação à presença de pequenas partículas ou de descoloração antes da administração. A solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas.

### Diluição

IMULDOSA concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído e preparado por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de IMULDOSA necessários com base no peso do doente (ver secção 4.2, Tabela 1). Cada frasco para injetáveis de 26 ml de IMULDOSA contém 130 mg de ustecinumab. Utilizar apenas frascos para injetáveis de IMULDOSA completos.
2. Retirar e descartar um volume da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a partir do saco de perfusão de 250 ml, igual ao volume de IMULDOSA a ser adicionado. (rejeite 26 ml de cloreto de sódio por cada frasco para injetáveis de IMULDOSA necessário, para 2 frascos para injetáveis rejeite 52 ml, para 3 frascos para injetáveis rejeite 78 ml, para 4 frascos para injetáveis rejeite 104 ml)
3. Retirar 26 ml de IMULDOSA de cada frasco para injetáveis necessário e adicione-o ao saco de perfusão de 250 ml. O volume final no saco de perfusão deve ser de 250 ml. Misturar suavemente.
4. Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não utilizar se observar partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.
5. Administrar a solução diluída ao longo de um período de, pelo menos, uma hora. Uma vez diluída, a perfusão deve ser completada dentro de 24 horas após a diluição no saco de perfusão.
6. Utilizar apenas um sistema de perfusão com um filtro em linha aprotogénico, com baixa ligação às proteínas e estéril (tamanho dos poros de 0,2 micrómetros).
7. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/003

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 12 dezembro 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 0,5 ml contém 45 mg de ustecinumab.

IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Cada seringa pré-cheia de 1 ml contém 90 mg de ustecinumab.

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ anti-interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de mieloma murino utilizando a tecnologia de ADN recombinante.

Excipiente com efeito conhecido

Conteúdo em polissorbato

Cada unidade de volume contém 0,02 mg de polissorbato 80, que é equivalente a 0,02 mg por dose de 45 mg.

Cada unidade de volume contém 0,05 mg de polissorbato 80, que é equivalente a 0,04 mg por dose de 90 mg.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia (solução injetável)

IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia (solução injetável)

A solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

IMULDOSA é indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contra-indicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A) (ver secção 5.1).

Psoríase em placas pediátrica

IMULDOSA é indicado para o tratamento de psoríase em placas moderada a grave em crianças e doentes adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos, que são inadequadamente controlados por, ou são intolerantes a outras terapêuticas sistémicas ou fototerapias (ver secção 5.1).

### Artrite psoriática (AP)

IMULDOSA, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

### Doença de Crohn

IMULDOSA é indicado para o tratamento de doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um antagonista do TNF $\alpha$  ou têm contraindicações médicas para essas terapêuticas.

## **4.2 Posologia e modo de administração**

IMULDOSA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento das doenças para as quais IMULDOSA é indicado.

### Posologia

#### Psoríase em placas

A posologia recomendada de IMULDOSA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

#### *Doentes com peso corporal > 100 kg*

Em doentes com peso corporal > 100 kg a dose inicial é de 90 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 90 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Nestes doentes, a dose de 45 mg também demonstrou ser eficaz. No entanto, a administração de 90 mg resultou numa maior eficácia (ver secção 5.1, Tabela 3).

#### Artrite psoriática (AP)

A posologia recomendada de IMULDOSA consiste numa dose inicial de 45 mg administrada por via subcutânea, seguida de uma dose de 45 mg, 4 semanas mais tarde, e depois repetida cada 12 semanas. Em alternativa, em doentes com peso corporal > 100 kg, poderá ser administrada uma dose de 90 mg.

A interrupção do tratamento deve ser considerada em doentes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até às 28 semanas.

#### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

#### *Compromisso renal e hepático*

O ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas quaisquer recomendações posológicas.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ustecinumab em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos ou em crianças com artrite psoriática com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas.

#### Psoríase em placas pediátrica (idade igual ou superior a 6 anos)

A dose recomendada de IMULDOSA na população pediátrica com um peso corporal superior a 60 kg é apresentada na tabela abaixo (Tabela 1). IMULDOSA deve ser administrado nas Semanas 0 e 4, posteriormente a cada 12 semanas.

*Tabela 1 Dose recomendada de IMULDOSA para a psoríase pediátrica*

<b>Peso corporal no momento da administração</b>	<b>Dose Recomendada</b>
< 60 kg*	-

$\geq 60 \leq 100$ kg	45 mg
$> 100$ kg	90 mg
* IMULDOSA não está disponível para doentes que necessitem de uma dose inferior à dose completa de 45 mg. Se for necessária uma dose alternativa, devem utilizar-se outros medicamentos à base de ustecinumab que oferecem esta opção.	

Não existe uma forma farmacêutica de IMULDOSA que permita uma posologia com base no peso corporal para doentes pediátricos com menos de 60 kg. A doentes com um peso inferior a 60 kg deve administrar-se uma dose calculada com precisão em mg/kg, utilizando outro medicamento contendo ustecinumab como uma solução injetável de 45 mg em frascos para injetáveis que oferecem um doseamento com base no peso.

Deve ser considerada a descontinuação do tratamento em doentes que não tenham demonstrado resposta até às 28 semanas de tratamento.

### Doença de Crohn

No regime de tratamento, a primeira dose de IMULDOSA é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de administração intravenoso, ver secção 4.2 do RCM de IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de IMULDOSA deve ocorrer na semana 8 após a dose intravenosa. Para as seguintes, recomenda-se uma administração em intervalos de 12 semanas.

Os doentes que não apresentam uma resposta adequada às 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea nesta altura (ver secção 5.1).

Os doentes que perdem a resposta com a administração em intervalos de 12 semanas podem beneficiar de um aumento da frequência de administração para intervalos de 8 semanas (ver secção 5.1, secção 5.2).

Os doentes podem subsequentemente receber uma administração em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas conforme seja a decisão clínica (ver secção 5.1).

Deve ser considerada a interrupção do tratamento em doentes que não apresentam qualquer evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução intravenosa ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas.

O tratamento com imunomoduladores e/ou corticosteroides pode continuar durante o tratamento com IMULDOSA. Nos doentes que responderam ao tratamento com IMULDOSA, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

Na doença de Crohn, se a terapêutica for interrompida, o reinício do tratamento com uma administração subcutânea em intervalos de 8 semanas é considerado seguro e eficaz.

### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não são necessários ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 4.4).

### *Compromisso renal e hepático*

O ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser feitas quaisquer recomendações posológicas.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de ustecinumab no tratamento da doença de Crohn em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

IMULDOSA 45 mg e 90 mg em seringas pré-cheias destina-se apenas a administração por via subcutânea. Se possível, devem ser evitadas as áreas da pele com lesões de psoríase.

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde podem injetar IMULDOSA se o médico considerar adequado. No entanto, o médico deve assegurar um seguimento adequado dos doentes. Os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de IMULDOSA de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo.

As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

Para instruções adicionais acerca do modo de preparação e precauções especiais de manuseamento, ver secção 6.6.

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Infeção ativa clinicamente relevante (p.e., tuberculose ativa; ver secção 4.4).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

#### Infeções

O ustecinumab pode ter potencial para aumentar o risco de infeções e reativar infeções latentes. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, foram observadas infeções bacterianas, fúngicas e virais graves em doentes tratados com o ustecinumab (ver secção 4.8).

Foram notificadas infeções oportunistas em doentes tratados com ustecinumab, incluindo reativação da tuberculose, outras infeções bacterianas oportunistas (incluindo infeção micobacteriana atípica, meningite por *Listeria*, pneumonia por *Legionella* e nocardiose), infeções fúngicas oportunistas, infeções virais oportunistas (incluindo encefalite por herpes simplex 2) e infeções parasitárias (incluindo toxoplasmose ocular).

Recomenda-se precaução sempre que for considerada a utilização de IMULDOSA em doentes com infeção crónica ou história de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com IMULDOSA, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. IMULDOSA não pode ser administrado em doentes com tuberculose ativa (ver secção 4.3). O tratamento para a tuberculose latente deve ser iniciado antes de se administrar IMULDOSA. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de IMULDOSA, em doentes com história de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um curso de terapêutica adequada. Os doentes em tratamento com IMULDOSA devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico se surgirem sinais ou sintomas sugestivos de uma infeção. Se um doente desenvolver uma infeção grave, este deverá ser cuidadosamente monitorizado e IMULDOSA não deverá ser administrado até resolução da infeção.

### Doenças malignas

Imunossupressores como o ustecinumab têm potencial para aumentar o risco de doença maligna. Em estudos clínicos e num estudo observacional de pós-comercialização em doentes com psoríase, alguns doentes tratados com o ustecinumab desenvolveram doenças malignas cutâneas e não cutâneas (ver secção 4.8). O risco de doença maligna pode ser maior em doentes com psoríase que tenham sido tratados com outros biológicos durante o curso da sua doença.

Não foram realizados estudos incluindo doentes com história de doença maligna ou em que fosse continuado o tratamento em doentes que desenvolveram doença maligna durante a terapêutica com ustecinumab. Deste modo, recomenda-se precaução ao considerar a utilização de IMULDOSA nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com história médica de terapêutica imunossupressora prolongada ou com história de tratamento PUVA, devem ser monitorizados quanto ao aparecimento de cancro da pele (ver secção 4.8).

### Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória

#### *Sistémica*

Foram relatadas reações de hipersensibilidade graves no período pós-comercialização, em alguns casos, vários dias após o tratamento. Ocorreram anafilaxia e angioedema. Se ocorrer uma reação anafilática ou outra reação de hipersensibilidade grave, deve ser instituída uma terapêutica apropriada e a administração de IMULDOSA deve ser imediatamente interrompida (ver secção 4.8).

#### *Respiratória*

Foram relatados casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica, e pneumonia em organização não infecciosa durante a utilização no período pós-aprovação de ustecinumab. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispneia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi notificada melhoria após a descontinuação do ustecinumab e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Caso a infeção tenha sido excluída e o diagnóstico confirmado, descontinuar o tratamento com ustecinumab e instituir tratamento adequado (ver secção 4.8).

### Acontecimentos cardiovasculares

Num estudo observacional de pós-comercialização, foram observados acontecimentos cardiovasculares, incluindo enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral, em doentes com psoríase expostos ao ustecinumab. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com o ustecinumab.

### Vacinações

Recomenda-se que vacinas de vírus vivos ou vacinas de bactérias vivas, tais como Bacilo de Calmette e Guérin (BCG), não sejam administradas simultaneamente com IMULDOSA. Não foram realizados estudos específicos em doentes que tenham recebido recentemente vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas. Não estão disponíveis dados sobre a transmissão secundária de infeção por vacinas vivas em doentes em tratamento com o ustecinumab. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com IMULDOSA deve ser interrompido durante, pelo menos, 15 semanas após a última dose, podendo ser retomado, pelo menos, 2 semanas após a vacinação. Os prescritores devem consultar o Resumo das Características do Medicamento específico para a vacina para obter informação adicional e orientação sobre a utilização concomitante de agentes imunossupressores pós-vacinação.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.5 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Os doentes em tratamento com IMULDOSA podem receber vacinas inativas ou não vivas concomitantemente.

O tratamento prolongado com o ustecinumab não suprime a resposta imunitária humoral ao polissacárido do pneumococos nem a vacinas do tétano (ver secção 5.1).

#### Terapêutica imunossupressora concomitante

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia do ustecinumab em associação com agentes imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia do ustecinumab. Nos estudos na doença de Crohn, o uso concomitante de imunossupressores e corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia do ustecinumab. Recomenda-se precaução ao considerar a utilização concomitante de outros agentes imunossupressores e IMULDOSA ou quando se substitui a terapêutica com um imunossupressor biológico por IMULDOSA (ver secção 4.5).

#### Imunoterapia

O ustecinumab não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alérgica. Não se sabe se o ustecinumab pode afetar a imunoterapia alérgica.

#### Reações cutâneas graves

Em doentes com psoríase, foi notificada dermatite exfoliativa após tratamento com ustecinumab (ver secção 4.8). Os doentes com psoríase em placas podem desenvolver psoríase eritrodérmica, com sintomas que podem ser clinicamente indistinguíveis da dermatite exfoliativa, como parte do curso natural da doença. Como parte da monitorização da psoríase do doente, os médicos devem estar atentos para os sintomas da psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa. Se estes sintomas ocorrerem, deve ser instituída a terapêutica adequada. IMULDOSA deve ser interrompido se houver suspeita de uma reação medicamentosa.

#### Doenças relacionadas com lúpus

Foram notificados casos de doenças relacionadas com lúpus em doentes tratados com ustecinumab, incluindo lúpus eritematoso cutâneo e síndrome do tipo lúpus. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol ou se acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar atendimento médico imediato. Se for confirmado o diagnóstico de doença relacionada com lúpus, o tratamento com ustecinumab deve ser interrompido e deve ser iniciado o tratamento adequado.

#### Populações especiais

##### *Idosos ( $\geq 65$ anos)*

Não foram observadas diferenças globais na eficácia ou segurança nos doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com o ustecinumab, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos em indicações aprovadas, embora o número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos não seja suficiente para determinar se estes respondem de forma diferente, em comparação com os doentes mais jovens. Deve ter-se precaução no tratamento dos idosos, porque, em geral, há uma maior incidência de infeções nesta população de doentes.

#### Conteúdo em polissorbato

IMULDOSA contém 0,02 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 0,02 mg por dose de 45 mg.

IMULDOSA contém 0,05 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 0,04 mg por dose de 90 mg.

O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com IMULDOSA.

A administração de vacinas vivas (tais como a BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.6). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

Não foram realizados estudos de interação em humanos. Na análise farmacocinética populacional dos estudos de fase 3, foi avaliado o efeito dos medicamentos concomitantes mais frequentemente utilizados em doentes com psoríase (incluindo paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre a farmacocinética do ustecinumab. Não se verificaram indícios de interação com estes medicamentos concomitantes. A base para esta análise consistiu no facto de, pelo menos, 100 doentes (> 5% da população estudada) terem sido tratados concomitantemente com estes medicamentos durante, pelo menos, 90% do período de estudo. A farmacocinética do ustecinumab não foi impactada pela associação com MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina e corticosteroides orais em doentes com artrite psoriática, doença de Crohn, ou exposição prévia a agentes anti-TNF em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn.

Os resultados de um estudo *in vitro* não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos CYP450 (ver secção 5.2).

Nos estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de ustecinumab em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Nos estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de ustecinumab. Nos estudos na doença de Crohn, o uso concomitante de imunossuppressores e corticosteroides não pareceu influenciar a segurança ou a eficácia de ustecinumab. (ver secção 4.4).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

##### Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição ao ustecinumab com resultados conhecidos, incluindo mais de 450 gravidezes expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um aumento do risco de malformações congénitas maiores no recém-nascido.

Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3).

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de IMULDOSA durante a gravidez.

O ustecinumab atravessa a placenta e foi detetado no soro de lactentes nascidos de doentes do sexo feminino tratadas com ustecinumab durante a gravidez. Desconhece-se o impacto clínico deste facto, no entanto, o risco de infeção em lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab pode estar aumentado após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (tais como a vacina BCG) a lactentes expostos *in utero* ao ustecinumab não é recomendada durante doze meses após o nascimento ou até que não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente (ver secções 4.4 e 4.5). Se houver um benefício clínico claro para o lactente em particular, pode ser considerada a administração de uma vacina viva num momento anterior, caso não sejam detetáveis níveis séricos de ustecinumab no lactente.

### Amamentação

As informações limitadas disponíveis na literatura publicada sugerem que o ustecinumab é excretado no leite materno em quantidades muito reduzidas. Desconhece-se se ustecinumab é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de ustecinumab para reações adversas em lactentes, a decisão de interromper a amamentação durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento ou de interromper a terapêutica com IMULDOSA tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com IMULDOSA para a mulher.

### Fertilidade

O efeito de ustecinumab na fertilidade humana não foi avaliado (ver secção 5.3).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de IMULDOSA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## **4.8 Efeitos indesejáveis**

### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes (> 5%) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn tratadas com ustecinumab foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada de natureza ligeira e não foi necessária a interrupção do tratamento em estudo. As reações adversas mais graves reportadas para o ustecinumab foram reações de hipersensibilidade graves, incluindo anafilaxia (ver secção 4.4). O perfil de segurança global foi semelhante nos doentes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

### Lista tabelar das reações adversas

Os dados de segurança descritos abaixo refletem a exposição em adultos a ustecinumab em 14 estudos de Fase 2 e Fase 3 envolvendo 6709 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática e 1749 com doença de Crohn). Isto inclui exposição ao ustecinumab durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos durante, pelo menos, 6 meses ou 1 ano (4577 e 3253 doentes com psoríase, artrite psoriática ou doença de Crohn respetivamente) e exposição durante pelo menos 4 ou 5 anos (1482 e 838 doentes com psoríase, respetivamente).

A Tabela 2 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática e na doença de Crohn, assim como as reações reportadas durante a experiência pós-comercialização. As reações adversas são classificadas pela classe de sistemas de órgãos e por frequência, utilizando a seguinte convenção: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1000$ ), Muito raras ( $< 1/10\ 000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

*Tabela 2 Lista das reações adversas*

<b>Classe de Sistemas de Órgãos</b>	<b>Frequência: Reação adversa</b>
Infeções e infestações	Frequentes: Infeção das vias respiratórias superiores, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infeção das vias respiratórias inferiores, infeção viral do trato respiratório superior, infeção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Rara: Reações de hipersensibilidade graves (incluindo anafilaxia, angioedema)

Perturbações do foro psiquiátrico	Pouco frequentes: Depressão
Doenças do sistema nervoso	Frequentes: Tonturas, cefaleias Pouco frequentes: Paralisia facial
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes: Dor orofaríngea Pouco frequentes: Congestão nasal Raros: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raros: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vômito
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustular, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermatite exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raros: Penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raros: Síndrome do tipo lúpus
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local da injeção Pouco frequentes: Reações no local de injeção (incluindo hemorragia, hematoma, induração, edema e prurido), astenia

\* Ver secção 4.4. Reações de hipersensibilidade sistémica e respiratória.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### Infeções

Em estudos controlados por placebo em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença e Crohn, as taxas de infeção ou de infeção grave foram semelhantes entre os doentes tratados com ustecinumab e os doentes tratados com placebo. Na fase controlada por placebo destes estudos clínicos, a taxa de infeção foi de 1,36 por doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e de 1,34 nos doentes tratados com placebo. As infeções graves ocorreram numa taxa de 0,03 por doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (30 infeções graves em 930 doente-anos de seguimento) e de 0,03 nos doentes tratados com placebo (15 infeções graves em 434 doente-anos de seguimento) (ver secção 4.4).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn representando 11 581 doente-anos de exposição em 6709 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,0 anos; 1,1 anos para estudos na doença psoriática e 0,6 anos para estudos na doença de Crohn. A taxa de infeção foi de 0,91 por doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (199 infeções graves em 11 581 doente-anos de seguimento) e as infeções graves notificadas incluíram pneumonia, abscesso anal, celulite, diverticulite, gastroenterite e infeções virais.

Nos estudos clínicos, os doentes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com isoniazida não desenvolveram tuberculose.

#### Doenças malignas

Na fase controlada por placebo dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn, a incidência de doenças malignas, excluindo o cancro de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (1 doente em 929 doente-anos

de seguimento) em comparação com 0,23 nos doentes tratados com placebo (1 doente em 434 doente-anos de seguimento). A incidência de cancro de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 doente-anos de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (4 doentes em 929 doente-anos de seguimento) em comparação com 0,46 nos doentes tratados com placebo (2 doentes em 433 doente-anos de seguimento).

Nas fases controladas e não controladas dos estudos clínicos na psoríase, na artrite psoriática e na doença de Crohn, representando 11 561 doente-anos de exposição em 6709 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,0 anos; 1,1 anos para estudos na doença psoriática e 0,6 anos para estudos na doença de Crohn. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 62 doentes em 11 561 doente-anos de seguimento (incidência de 0,54 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab). A incidência de doenças malignas relacionadas em doentes tratados com ustecinumab foi comparável à incidência expectável na população em geral (rácio de incidência padronizado = 0,93 [intervalo de confiança de 95%: 0,71, 1,20], ajustada por idade, género e raça). As doenças malignas mais frequentemente observadas, para além do cancro de pele não melanoma, foram os cancros da próstata, colorretal, melanoma e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,49 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (56 doentes em 11 545 doente-anos de seguimento). A taxa de doentes com carcinoma espinocelular versus carcinoma basocelular (3:1) é comparável à taxa expectável na população em geral (ver secção 4.4).

#### Reações de hipersensibilidade

Na fase controlada dos estudos clínicos na psoríase e na artrite psoriática com ustecinumab, observou-se a ocorrência quer de erupção cutânea, quer de urticária em < 1% dos doentes (ver secção 4.4).

#### População pediátrica

##### *Doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas*

A segurança de ustecinumab foi estudada em dois estudos de fase 3 em doentes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo envolveu 110 doentes com idade entre os 12 e os 17 anos tratados até 60 semanas e o segundo estudo envolveu 44 doentes com idade entre os 6 e os 11 anos tratados até 56 semanas. Em geral, os acontecimentos adversos notificados nestes dois estudos com dados de segurança até 1 ano foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. **Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).**

## **4.9 Sobredosagem**

Foram administradas doses únicas até 6 mg/kg, por via intravenosa, em estudos clínicos sem toxicidade limitante de dose. No caso de sobredosagem, recomenda-se a monitorização do doente em relação a quaisquer sinais ou sintomas de reações adversas e a instituição imediata de tratamento sintomático apropriado.

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da interleucina, código ATC: L04AC05

IMULDOSA é um medicamento biológico similar. Está disponível informação pormenorizada no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

### Mecanismo de ação

O ustecinumab é um anticorpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se liga com especificidade à subunidade partilhada da proteína p40 das citocinas humanas interleucina (IL) -12 e IL-23. O ustecinumab inibe a bioatividade das IL-12 e IL-23 humanas, ao impedir que a p40 se ligue ao seu recetor proteico IL-12Rβ1 expresso na superfície das células imunitárias. O ustecinumab não se liga à IL-12 ou à IL-23 quando estas se encontram já ligadas aos recetores IL-12Rβ1 da superfície celular. Assim, não é provável que o ustecinumab contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou por anticorpo das células com recetores da IL-12 e/ou da IL-23. A IL-12 e a IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas por células ativadas por antígenos, tais como macrófagos e células dendríticas, e ambas as citocinas participam em funções imunitárias; a IL-12 estimula as células *natural killer* (NK) e a diferenciação das células T CD4+ no fenótipo T *helper* 1 (Th1), a IL-23 induz a via T *helper* 17 (Th17). No entanto, a regulação anómala das interleucinas, IL-12 e IL-23, tem sido associada a doenças mediadas pelo sistema imunitário, tais como a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn.

Através da ligação à subunidade partilhada da proteína p40 da IL-12 e IL-23, o ustecinumab pode exercer o seu efeito clínico sobre a psoríase, a artrite psoriática, a doença de Crohn através da interrupção das vias das citocinas Th1 e Th17, ambas essenciais para a patologia destas doenças.

Em doentes com doença de Crohn, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios incluindo a Proteína C Reativa (PCR) e a calprotectina fecal durante a fase de indução, os quais foram mantidos durante a fase de manutenção. A PCR foi avaliada durante a extensão do estudo e as reduções observadas durante a manutenção foram, de forma geral, sustentadas até à semana 252.

### Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2), os doentes adultos tratados com ustecinumab por, pelo menos, 3,5 anos desenvolveram respostas de anticorpos quer ao polissacárido do pneumococos quer à vacina do tétano, semelhantes ao grupo de controlo sujeito a tratamento não sistémico da psoríase. Proporções semelhantes de doentes adultos desenvolveram níveis protetores de anticorpos anti-pneumococos e anti-tétano e os títulos de anticorpos foram similares entre os doentes tratados com ustecinumab e doentes controlo.

### Eficácia clínica

#### Psoríase em placas (Adultos)

A segurança e a eficácia de ustecinumab foram avaliadas em 1996 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com psoríase em placas, moderada a grave e que eram candidatos a fototerapia ou a terapêutica sistémica. Adicionalmente, um estudo aleatorizado, com avaliação cega, controlado por comparador ativo, comparou ustecinumab e etanercept em doentes com psoríase em placas moderada a grave, que apresentavam uma resposta inadequada, intolerância, ou contra-indicação, à utilização de ciclosporina, MTX ou PUVA.

O Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) avaliou 766 doentes. Cinquenta e três por cento destes doentes não respondiam, eram intolerantes, ou tinham uma contra-indicação para outra terapêutica sistémica. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4 e continuaram a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16, tendo continuado a receber a mesma dose em intervalos de 12 semanas. Os doentes originalmente aleatorizados para receberem ustecinumab que atingiram uma resposta de 75 no *Psoriasis Area and Severity Index* (uma melhoria na área de psoríase e índice de gravidade (PASI) de, pelo menos, 75% relativamente ao valor basal) em ambas as Semanas 28 e 40 foram realeatorizados para receberem IMULDOSA cada 12 semanas ou para receberem placebo (i.e., abandono da terapêutica). Os doentes que foram realeatorizados para receberem placebo na Semana 40 reiniciaram ustecinumab no seu regime posológico original quando apresentaram uma perda de, pelo

menos, 50% na sua melhoria do índice PASI obtida na Semana 40. Todos os doentes foram seguidos até 76 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2) avaliou 1230 doentes. Sessenta e um por cento destes doentes eram não respondedores, intolerantes, ou tinham uma contraindicação para outra terapêutica sistémica. Os doentes aleatorizados para ustecinumab receberam doses de 45 mg ou 90 mg nas Semanas 0 e 4, seguidas de uma dose adicional na semana 16. Os doentes aleatorizados para receberem placebo nas Semanas 0 e 4 passaram para o grupo tratado com ustecinumab (45 mg ou 90 mg) nas Semanas 12 e 16. Todos os doentes foram seguidos até 52 semanas após a primeira administração do tratamento em estudo.

O Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT) avaliou 903 doentes com psoríase moderada a grave que responderam inadequadamente, foram intolerantes, ou tinham contraindicação para outra terapêutica sistémica, e comparou a eficácia de ustecinumab e etanercept e avaliou a segurança de ustecinumab e etanercept. Durante as 12 semanas da fase do estudo controlada por comparador ativo, os doentes foram aleatorizados para receberem etanercept (50 mg, duas vezes por semana), ustecinumab 45 mg nas Semanas 0 e 4, ou ustecinumab 90 mg nas Semanas 0 e 4.

As características iniciais da doença eram geralmente consistentes entre todos os grupos de tratamento nos Estudos da Psoríase 1 e 2 apresentando uma mediana de pontuação inicial do índice PASI de 17 a 18, uma mediana inicial da Área de Superfície Corporal (BSA)  $\geq 20$ , e uma mediana do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (DLQI) situado entre 10 e 12. Aproximadamente um terço (Estudo da Psoríase 1) e um quarto (Estudo da Psoríase 2) dos indivíduos apresentavam Artrite Psoriática (AP). Foram igualmente observados níveis similares de gravidade da doença no Estudo da Psoríase 3.

O parâmetro de avaliação primário nestes estudos foi a proporção de doentes que alcançaram uma resposta no índice de PASI 75 desde a avaliação inicial na Semana 12 (ver Tabelas 3 e 4).

*Tabela 3 Resumo da resposta clínica no Estudo da Psoríase 1 (PHOENIX 1) e no Estudo da Psoríase 2 (PHOENIX 2)*

	Semana 12 2 doses (Semana 0 e Semana 4)			Semana 28 3 doses (Semana 0, Semana 4 e Semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
<b>Estudo da Psoríase 1</b>					
Número de doentes aleatorizados	255	255	256	250	243
N.º de respostas PASI 50 (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
N.º de PGA <sup>b</sup> (%) mínima ou ausente	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Número de doentes $\leq 100$ kg	166	168	164	164	153
N.º de respostas PASI 75 (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de doentes $> 100$ kg	89	87	92	86	90
N.º de respostas PASI 75 (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
<b>Estudo da Psoríase 2</b>					
Número de doentes aleatorizados	410	409	411	397	400
N.º de respostas PASI 50 (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)

N.º de PGA <sup>b</sup> (%) mínima ou ausente	18(4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Número de doentes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
N.º de respostas PASI 75 (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Número de doentes > 100 kg	120	112	121	110	119
N.º de respostas PASI 75 (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

<sup>a</sup> p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com o placebo (PBO).

<sup>b</sup> PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 4 Resumo da resposta clínica na Semana 12 no Estudo da Psoríase 3 (ACCEPT)

	Estudo da Psoríase 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg duas vezes por semana)	Ustecinumab 2 doses (Semana 0 e Semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de doentes aleatorizados	347	209	347
N.º de respostas PASI 50 (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
N.º de respostas PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
N.º de respostas PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
N.º de PGA (%) mínima ou ausente	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
Número de doentes ≤ 100 kg	251	151	244
N.º de respostas PASI 75 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de doentes > 100 kg	96	58	103
N.º de respostas PASI 75 (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

<sup>a</sup> p < 0,001 para ustecinumab 45 mg ou 90 mg em comparação com etanercept.

<sup>b</sup> p = 0,012 para ustecinumab 45 mg em comparação com etanercept

No Estudo da Psoríase 1, a manutenção de uma resposta PASI 75 foi significativamente superior com a continuação da terapêutica em comparação com a retirada do tratamento (p < 0,001). Resultados semelhantes foram observados com cada uma das doses de ustecinumab. No ano 1 (semana 52), 89% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 63% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento) (p < 0,001). Aos 18 meses (semana 76), 84% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75 em comparação com 19% dos doentes realeatorizados para placebo (retirada do tratamento). Aos 3 anos (semana 148), 82% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores apresentando uma resposta PASI 75. Aos 5 anos (semana 244), 80% dos doentes realeatorizados para o tratamento de manutenção eram respondedores PASI 75.

Nos doentes realeatorizados para receberem placebo, e que reiniciaram o seu regime de tratamento original com ustecinumab após perda de ≥ 50% da melhoria de 85% no índice PASI, recuperaram a resposta PASI 75 nas 12 semanas após o reinício da terapêutica.

No Estudo da Psoríase 1, nas semanas 2 e 12, foi demonstrada melhoria significativa do DLQI relativamente aos valores iniciais em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. A melhoria foi mantida até à Semana 28. À semelhança, foi observada melhoria significativa nas Semanas 4 e 12 do Estudo da Psoríase 2 e mantida até à Semana 24. No Estudo da Psoríase 1, a melhoria da psoríase ungueal (*Nail Psoriasis Severity Index*), nas pontuações sumárias dos componentes físicos e mentais do SF-36 e na Escala Visual Analógica (EVA) para prurido, foi também significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo. No Estudo da Psoríase 2, a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) e o *Work Limitations Questionnaire* (WLQ) apresentaram também melhoria significativa em cada grupo de tratamento com ustecinumab comparativamente com placebo.

### Artrite psoriática (AP) (Adultos)

O ustecinumab tem demonstrado melhorar os sinais e sintomas, a função física e a qualidade de vida relacionada com a saúde, e reduzir a taxa de progressão de dano das articulações periféricas em doentes adultos com AP ativa.

A segurança e eficácia de ustecinumab foi avaliada em 927 doentes em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes com artrite psoriática (com  $\geq 5$  articulações tumefactas e  $\geq 5$  articulações dolorosas), apesar da terapêutica com medicamentos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs). Nestes estudos, os doentes tiveram o diagnóstico de AP pelo menos 6 meses antes. Foram incluídos doentes com cada subtipo de AP, incluindo artrite poliarticular, sem evidência de nódulos reumatoides (39%), espondilite com artrite periférica (28%), artrite assimétrica periférica (21%), envolvimento interfalângico distal (12%) e artrite mutilante (0,5%). No início dos estudos, mais de 70% e 40% dos doentes apresentaram entesites e dactilites, respetivamente. Os doentes foram aleatorizados para receber tratamento com ustecinumab 45 mg, 90 mg, ou placebo por via subcutânea nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. Aproximadamente 50% dos doentes continuaram com doses estáveis de MTX ( $\leq 25$  mg/semana).

No Estudo 1 da AP (PSUMMIT I) e no Estudo 2 da AP (PSUMMIT II), 80% e 86% dos doentes, respetivamente, tinham sido previamente tratados com DMARDs. No Estudo 1 não foi permitido o tratamento prévio com agentes anti-fator de necrose tumoral (TNF). No Estudo 2, a maioria dos doentes (58%, n = 180) foram previamente tratados com um ou mais agentes anti-TNF, dos quais mais de 70% descontinuaram o tratamento anti-TNF pela ausência de eficácia ou intolerância, em qualquer momento.

#### *Sinais e sintomas*

O tratamento com ustecinumab resultou em melhorias significativas nas medidas de atividade da doença em comparação com placebo, na Semana 24. O parâmetro de avaliação primário foi a percentagem de doentes que atingiram uma resposta de 20 pelo Colégio Americano de Reumatologia (*American College of Rheumatology (ACR)*) na Semana 24. Os principais resultados da eficácia são apresentados abaixo, na Tabela 5.

*Tabela 5 Número de doentes que alcançaram resposta clínica nos Estudos 1 da Artrite psoriática (PSUMMIT I) e no Estudo 2 (PSUMMIT II), na Semana 24*

	Estudo 1 da Artrite psoriática			Estudo 2 da Artrite psoriática		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
<b>Nº de doentes aleatorizados</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Nº de doentes com BSA <math>\geq 3\%</math><sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Nº de doentes com <math>\leq 100</math> kg</b>	154	153	154	74	74	73
Resposta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Nº de doentes com BSA <math>\geq 3\%</math><sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Nº de doentes com <math>&gt; 100</math> kg</b>	52	52	50	30	29	31
Resposta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)

<i>Nº de doentes com BSA</i> $\geq 3\%$ <sup>d</sup>	41	40	38	26	22	24
Resposta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

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

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

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

<sup>d</sup> Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento  $\geq 3\%$  da Área Superfície Corporal (BSA), no início do estudo.

As respostas ACR 20, 50 e 70 continuaram a melhorar ou foram mantidas até à semana 52 (Estudos 1 e 2 da AP) e até à semana 100 (Estudo 1 da AP). Na semana 100 do Estudo 1 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 57% e 64%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente. Na semana 52 do Estudo 2 da AP, as respostas ACR 20 alcançadas foram 47% e 48%, para 45 mg e 90 mg, respetivamente.

Na semana 24, a proporção de doentes que atingiram os critérios de resposta modificados para a AP (PsARC) também foi significativamente maior nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. As respostas PsARC foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24, a maior proporção de doentes tratados com ustecinumab que tinha espondilite com artrite periférica como forma de apresentação primária, demonstrou melhorias de 50 a 70 por cento nos critérios do *Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index* (BASFI) em comparação com placebo.

As respostas observadas nos grupos tratados com ustecinumab foram semelhantes nos doentes que receberam e nos que não receberam concomitantemente MTX, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Os doentes previamente tratados com agentes anti-TNF que receberam ustecinumab alcançaram uma maior resposta na Semana 24 do que os doentes que receberam placebo (a resposta ACR 20 na Semana 24 para 45 mg e 90 mg foi de 37% e 34%, respetivamente, em comparação com placebo 15%;  $p < 0,05$ ), e as respostas foram mantidas durante a semana 52.

Na Semana 24 do Estudo 1 observaram-se melhorias significativas nas pontuações de dactilites e entesites nos grupos de ustecinumab em comparação com o placebo nos doentes com entesites e/ou dactilites basais. Na semana 24 do Estudo 2 da AP, observaram-se melhorias significativas na pontuação da entesite e melhorias numéricas (estatisticamente não significativas) na pontuação da dactilite no grupo de ustecinumab 90 mg ( $p = \text{NS}$ ) em comparação com placebo. As melhorias na pontuação da entesite e na pontuação da dactilite foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

#### *Resposta radiográfica*

Os danos estruturais em ambas as mãos e pés foram expressos pela alteração na pontuação total da escala Sharp modificada por van der Heijde (pontuação vdH-S), modificada para AP através da adição de articulações interfalângicas distais da mão, em comparação com o valor basal. Foi realizada uma análise integrada, pré-especificada, combinando dados a partir de 927 indivíduos em ambos os Estudos da AP 1 e 2. O ustecinumab demonstrou uma diminuição estatisticamente significativa na taxa de progressão dos danos estruturais em comparação com placebo, conforme medido pela alteração desde os valores iniciais até à semana 24, na pontuação vdH-S total modificada (média  $\pm$  DP da pontuação foi de  $0,97 \pm 3,85$  no grupo placebo, em comparação com  $0,40 \pm 2,11$  e  $0,39 \pm 2,40$  nos grupos de ustecinumab 45 mg ( $p < 0,05$ ) e 90 mg ( $p < 0,001$ ), respetivamente). Este efeito foi impulsionado pelo Estudo 1 da AP. O efeito é considerado demonstrado, independentemente da utilização concomitante de MTX, e foi mantido durante as semanas 52 (análise integrada) e 100 (Estudo 1 da AP).

#### *Função física e qualidade de vida relacionada com a saúde*

Na Semana 24, os doentes tratados com ustecinumab apresentaram melhorias significativas na função física, avaliada pelo *Disability Index do Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI). Em relação aos valores iniciais, a proporção de doentes que alcançaram uma melhoria clinicamente significativa  $\geq 0,3$  no índice de incapacidade do HAQ, foi também significativamente maior nos grupos de ustecinumab, quando comparado com placebo. Em relação aos valores iniciais, as melhorias nos valores do HAQ-DI foram mantidas durante as semanas 52 e 100.

Na Semana 24, verificaram-se melhorias significativas dos valores do DLQI nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo, e foram mantidas durante as semanas 52 e 100. Na Semana 24 do Estudo 2 da AP verificou-se uma melhoria significativa dos valores da *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue* (FACIT-F) nos grupos de ustecinumab em comparação com placebo. A proporção de doentes que alcançaram melhorias clinicamente significativas da fadiga (4 pontos na FACIT-F) foi também significativamente maior no grupo de ustecinumab em comparação com placebo. As melhorias nas pontuações da FACIT foram mantidas durante a semana 52.

#### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submeter os resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica com artrite idiopática juvenil (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

#### *Psoríase em placas pediátrica*

Ustecinumab demonstrou melhorar os sinais e sintomas, e a qualidade de vida relacionada com a saúde nos doentes pediátricos com psoríase em placas com idade igual e superior a 6 anos.

#### *Doentes adolescentes (12–17 anos)*

A eficácia de ustecinumab foi estudada em 110 doentes pediátricos com idade entre os 12 e os 17 anos com psoríase em placas moderada a grave num estudo multicêntrico, de fase 3, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo (CADMUS). Os doentes foram aleatorizados para receber placebo (n = 37), ou a dose recomendada de ustecinumab (ver secção 4.2, n = 36) ou metade da dose recomendada de ustecinumab (n = 37) por injeção subcutânea nas Semanas 0 e 4 seguida de administração a cada 12 semanas (q12W). Na Semana 12, os doentes tratados com placebo passaram a receber ustecinumab.

Os doentes com PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  e envolvimento da BSA de, pelo menos, 10%, que foram candidatos para a terapêutica sistémica ou fototerapia, foram elegíveis para o estudo. Aproximadamente 60% dos doentes tiveram exposição prévia à terapêutica sistémica convencional ou a fototerapia. Aproximadamente 11% dos doentes tiveram exposição prévia a medicamentos biológicos.

O objetivo primário foi a proporção de doentes que conseguiram obter uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na Semana 12. Os objetivos secundários incluíram PASI 75, PASI 90, alteração desde o valor basal no *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI), alteração desde o valor basal na pontuação total da escala PedsQL (*Paediatric Quality of Life Inventory*) na Semana 12. Na Semana 12, os indivíduos tratados com ustecinumab demonstraram melhoria significativamente superior na psoríase e qualidade de vida relacionada com a saúde em comparação com o placebo (Tabela 6).

Todos os doentes foram acompanhados em relação à eficácia durante e até 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de doentes com uma pontuação de PGA ausente (0) ou mínima (1) e a proporção a atingir PASI 75 demonstrou separação entre o grupo tratado com ustecinumab e placebo na primeira visita pós-basal na Semana 4, atingindo um máximo na Semana 12. As melhorias em PGA, PASI, CDLQI e PedsQL foram mantidas até à Semana 52 (Tabela 6).

**Tabela 6** Resumo dos objetivos primários e secundários na Semana 12 e Semana 52

<b>Estudo da Psoríase Pediátrica (CADMUS) (12-17 anos)</b>			
	<b>Semana 12</b>		<b>Semana 52</b>
	Placebo	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Doentes aleatorizados	37	36	35
<b>PGA</b>			
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) <sup>a</sup>	20 (57,1%)

PGA ausente (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>PASI</b>			
Respondedores PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) <sup>a</sup>	28 (80,0%)
Respondedores PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) <sup>a</sup>	23 (65,7%)
Respondedores PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) <sup>a</sup>	13 (37,1%)
<b>CDLQI</b>			
CDLQI de 0 ou 1 <sup>b</sup>	6 (16,2%)	18 (50,0%) <sup>c</sup>	20 (57,1%)
<b>PedsQL</b>			
Alteração desde o valor basal Média (SD) <sup>d</sup>	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) <sup>e</sup>	7,26 (10,92)

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

<sup>b</sup> CDLQI: CDLQI é um instrumento utilizado em dermatologia para avaliar o efeito de um problema da pele em relação à qualidade de vida relacionada com a saúde na população pediátrica. CDLQI de 0 ou 1 não indica qualquer efeito na qualidade de vida da criança.

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

<sup>d</sup> PedsQL: *PedsQL Total Scale Score* é uma medida desenvolvida para utilização em crianças e populações adolescentes. Para o grupo placebo na Semana 12, N = 36

<sup>e</sup> p = 0,028

Durante o período controlado por placebo até à Semana 12, a eficácia dos grupos com a dose recomendada e dos grupos com metade da dose recomendada foram comparáveis no objetivo primário (69,4% e 67,6%, respetivamente) apesar de existir evidência de uma resposta à dose para os critérios de eficácia de nível superior (por exemplo, PGA ausente (0), PASI 90). Para além da Semana 12, a eficácia foi geralmente superior e melhor sustentada no grupo com a dose recomendada comparado com o grupo com metade da dose recomendada em que uma perda de eficácia modesta foi mais frequentemente observada no final de cada intervalo de administração de 12 semanas. Os perfis de segurança da dose recomendada e de metade da dose recomendada foram comparáveis.

#### *Crianças (6-11 anos)*

A eficácia de ustecinumab foi estudada em 44 doentes pediátricos com idade entre os 6 e 11 anos com psoríase em placas moderada a grave num estudo aberto, de braço único, multicêntrico, de fase 3 (CADMUS Jr.). Os doentes foram tratados com a dose recomendada de ustecinumab (ver secção 4.2; n = 44) por injeção subcutânea nas semanas 0 e 4 seguida de administração a cada 12 semanas (q12W).

Doentes com PASI  $\geq$  12, PGA  $\geq$  3 e envolvimento da BSA de, pelo menos, 10%, que foram candidatos para terapêutica sistémica ou fototerapia, foram elegíveis para o estudo. Aproximadamente 43% dos doentes tiveram exposição prévia à terapêutica sistémica convencional ou a fototerapia. Aproximadamente 5% dos doentes tiveram exposição prévia a medicamentos biológicos.

O objetivo primário foi a proporção de doentes que conseguiram obter uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na semana 12. Os objetivos secundários incluíram PASI 75, PASI 90 e alteração desde o valor basal no *Children's Dermatology Life Quality Index* (CDLQI) na semana 12. Na semana 12, os indivíduos tratados com ustecinumab demonstraram melhoria clinicamente significativa na psoríase e qualidade de vida relacionada com a saúde (Tabela 7).

Todos os doentes foram acompanhados em relação à eficácia até às 52 semanas após a primeira administração do agente do estudo. A proporção de doentes com uma pontuação PGA ausente (0) ou mínima (1) na semana 12 foi de 77,3%.

A eficácia (definida como PGA 0 ou 1) foi observada logo na primeira visita pós-basal na semana 4 e a proporção de doentes que atingiram uma pontuação PGA de 0 ou 1 aumentou ao longo da semana 16 e manteve-se relativamente estável até à semana 52. As melhorias em PGA, PASI e CDLQI foram mantidas até à semana 52 (Tabela 7).

Tabela 7 Resumo dos objetivos primários e secundários na semana 12 e semana 52

<b>Estudo da psoríase pediátrica (CADMUS Jr.) (6-11 anos)</b>		
	<b>Semana 12</b>	<b>Semana 52</b>
	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)
Doentes aleatorizados	44	41
<b>PGA</b>		
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA ausente (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
<b>PASI</b>		
Respondedores PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Respondedores PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Respondedores PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
<b>CDLQI</b>		
Doentes com CDLQI > 1 no nível basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

<sup>a</sup> CDLQI: CDLQI é um instrumento utilizado em dermatologia para avaliar o efeito de um problema da pele em relação à qualidade de vida relacionada com a saúde na população pediátrica. CDLQI de 0 ou 1 não indica qualquer efeito na qualidade de vida da criança.

### Doença de Crohn

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em três estudos multicêntricos, aleatorizados, com dupla ocultação, controlados por placebo, realizados em doentes adultos com doença de Crohn ativa moderada a grave (pontuação do *Crohn's Disease Activity Index* [CDAI] de  $\geq 220$  e  $\leq 450$ ). O programa de desenvolvimento clínico consistiu em dois estudos de indução intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 e UNITI-2), seguidos de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (IM-UNITI) de 44 semanas, por via subcutânea, o que representa 52 semanas de terapêutica.

Os estudos de indução incluíram 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) doentes. O parâmetro de avaliação primário para ambos os estudos de indução foi a proporção de indivíduos com resposta clínica (definida como uma diminuição  $\geq 100$  pontos na pontuação do CDAI) na semana 6. Os dados de eficácia foram recolhidos e analisados até à semana 8 para ambos os estudos. Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores, aminosalicilatos e antibióticos, e 75% dos doentes continuaram a receber, pelo menos, um desses medicamentos. Em ambos os estudos, os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única de uma dose recomendada ajustada ao peso de, aproximadamente, 6 mg/kg (ver secção 4.2 do RCM de IMULDOSA 130 mg Concentrado para solução para perfusão), uma dose fixa de 130 mg de ustecinumab ou placebo na semana 0.

Os doentes no estudo UNITI-1 apresentaram falência ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF $\alpha$ . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF $\alpha$  e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF $\alpha$ . Neste estudo, 29,1% dos doentes tiveram uma resposta inicial inadequada (não respondedores primários), 69,4% responderam mas perderam a resposta (não respondedores secundários) e 36,4% foram intolerantes a terapêuticas anti-TNF $\alpha$ .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF $\alpha$  anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF $\alpha$  anteriormente mas não apresentaram falência à mesma (31,4%).

Em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, uma proporção significativamente maior de doentes apresentaram resposta e remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo (Tabela 8). A resposta e a remissão clínica foram significativas logo na semana 3 nos doentes

tratados com ustecinumab e continuaram a melhorar até à semana 8. Nestes estudos de indução, a eficácia foi mais elevada e melhor sustentada no grupo de dose ajustada ao peso em comparação com o grupo de dose de 130 mg, por conseguinte, a dose ajustada ao peso é a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 8: *Indução de Resposta e Remissão Clínica nos Estudos UNITI-1 e UNITI-2*

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Dose recomendada de ustecinumab N = 249	Placebo N = 209	Dose recomendada de ustecinumab N = 209
Remissão clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

Resposta com 70 pontos é definida como diminuição na pontuação do CDAI de pelo menos 70 pontos

\* Falências a anti-TNF $\alpha$

\*\* Falências a terapêutica convencional

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

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

O estudo de manutenção (IM-UNITI), avaliou 388 doentes que alcançaram uma resposta clínica de 100 pontos na semana 8 de indução com ustecinumab nos estudos UNITI-1 e UNITI-2. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime subcutâneo de manutenção de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas, 90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para a posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2).

Proporções significativamente maiores de doentes mantiveram a remissão e a resposta clínica nos grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo com placebo na semana 44 (ver Tabela 9).

Tabela 9: *Manutenção da Resposta e da Remissão Clínica no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)*

	Placebo* N = 131 <sup>†</sup>	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 <sup>†</sup>	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 <sup>†</sup>
Remissão clínica	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Resposta clínica	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 <sup>§</sup>	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

---

A remissão clínica é definida como uma pontuação do CDAI < 150; A resposta clínica é definida como uma diminuição na pontuação do CDAI de, pelo menos, 100 pontos ou estar em remissão clínica.

\* O grupo do placebo consistia em doentes que estavam a responder a ustecinumab e que foram aleatorizados para receber placebo no início da terapêutica de manutenção.

† Doentes que estavam em resposta clínica ao ustecinumab com 100 pontos no início da terapêutica de manutenção

‡ Doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF $\alpha$

§ Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF $\alpha$

a  $p < 0,01$

b  $p < 0,05$

c nominalmente significativo ( $p < 0,05$ )

No estudo IM-UNITI, 29 de 129 doentes não mantiveram a resposta ao ustecinumab quando tratados em intervalos de 12 semanas tendo sido autorizados a ajustar a dose para receber ustecinumab em intervalos de 8 semanas. A perda de resposta foi definida como uma pontuação de CDAI  $\geq 220$  pontos e um aumento  $\geq 100$  pontos relativamente à pontuação de CDAI no nível basal. Nestes doentes, a remissão clínica foi alcançada em 41,4% dos doentes 16 semanas após o ajuste da dose.

Os doentes que não apresentavam uma resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 dos estudos de indução UNITI-1 e UNITI-2 (476 doentes) entraram para a parte não aleatorizada do estudo de manutenção (IM-UNITI) e receberam uma injeção subcutânea de 90 mg de ustecinumab nesse momento. Oito semanas depois, 50,5% dos doentes alcançaram uma resposta clínica e continuaram a receber a dose de manutenção em intervalos de 8 semanas; entre estes doentes com dose de manutenção continuada, a maioria manteve resposta (68,1%) e obteve remissão (50,2%) na semana 44, em proporções que foram semelhantes às dos doentes que inicialmente responderam à indução com ustecinumab.

Dos 131 doentes que responderam à indução com ustecinumab e que foram aleatorizados para o grupo do placebo no início do estudo de manutenção, 51 subsequentemente deixaram de responder e receberam 90 mg de ustecinumab, por via subcutânea, em intervalos de 8 semanas. A maioria dos doentes que deixou de responder e que retomou o ustecinumab, fê-lo nas 24 semanas após a perfusão de indução. Destes 51 doentes, 70,6% alcançaram resposta clínica e 39,2% alcançaram remissão clínica 16 semanas após receberem a primeira dose subcutânea de ustecinumab.

No IM-UNITI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento num estudo de extensão. Entre os 567 doentes que entraram e foram tratados com ustecinumab na extensão do estudo, a remissão e resposta clínica foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com falência às terapêuticas com TNF, quer naqueles com falência às terapêuticas convencionais.

Não foram identificadas novas questões de segurança na extensão deste estudo até 5 anos de tratamento em doentes com doença de Crohn.

### *Endoscopia*

O aspeto endoscópico da mucosa foi avaliado num subestudo envolvendo 252 doentes elegíveis com atividade da doença endoscópica no nível basal. O parâmetro de avaliação primário consistiu na alteração relativamente ao nível basal na *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD), uma pontuação composta, envolvendo 5 segmentos ileo-cólicos, da presença/tamanho de úlceras, proporção da superfície da mucosa coberta por úlceras, proporção da superfície da mucosa afetada por quaisquer outras lesões e presença/tipo de estreitamento/estenoses. Na semana 8, após a dose de indução única intravenosa, a alteração na pontuação SES-CD foi superior no grupo do ustecinumab ( $n = 155$ , alteração média = -2,8) relativamente ao grupo do placebo ( $n = 97$ , alteração média = -0,7,  $p = 0,012$ ).

### *Resposta das fístulas*

Num subgrupo de doentes com fístulas abertas no nível basal (8,8%;  $n = 26$ ), 12/15 (80%) dos doentes tratados com ustecinumab alcançaram uma resposta das fístulas nas 44 semanas (definida como uma redução  $\geq 50\%$  no número de fístulas abertas relativamente ao nível basal do estudo de indução) em comparação com 5/11 (45,5%) do grupo exposto ao placebo.

### Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada através do questionário da doença intestinal inflamatória (IBDQ) e do SF-36. Na semana 8, os doentes que receberam ustecinumab demonstraram melhorias superiores e com significado clínico, estatisticamente significativas, na pontuação total do IBDQ e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36, em ambos os estudos UNITI-1 e UNITI-2, e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 no estudo UNITI-2, em comparação com o placebo. Estas melhorias foram, geralmente, melhor sustentadas nos doentes tratados com ustecinumab no estudo IM-UNITI até à semana 44 em comparação com o placebo. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde foi geralmente mantida durante a extensão até à semana 252.

### Imunogenicidade

Durante o tratamento com ustecinumab podem desenvolver-se anticorpos contra o ustecinumab e a maioria é neutralizante. A formação de anticorpos anti-ustecinumab está associada ao aumento da depuração de ustecinumab e à redução de eficácia do ustecinumab, exceto em doentes com doença de Crohn nos quais não foi observada redução de eficácia. Não existe correlação aparente entre a presença de anticorpos anti-ustecinumab e a ocorrência de reações no local de injeção.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de submissão dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn (ver secção 4.2 para informação sobre a utilização pediátrica).

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A mediana do tempo até atingir a concentração sérica máxima ( $t_{max}$ ) foi de 8,5 dias após uma administração única de 90 mg por via subcutânea em indivíduos saudáveis. As medianas dos valores de  $t_{max}$  do ustecinumab após administrações únicas subcutâneas de 45 mg ou 90 mg em doentes com psoríase foram comparáveis às observadas em indivíduos saudáveis.

A biodisponibilidade absoluta do ustecinumab após uma administração única subcutânea foi estimada em 57,2% nos doentes com psoríase.

### Distribuição

A mediana do volume de distribuição durante a fase terminal ( $V_z$ ) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase encontra-se dentro do intervalo de 57 a 83 ml/kg.

### Biotransformação

Desconhece-se a via metabólica exata do ustecinumab.

### Eliminação

A mediana da depuração sistémica (Cl) após uma administração única intravenosa em doentes com psoríase situa-se entre 1,99 e 2,34 ml/dia/kg. A mediana da semivida ( $t_{1/2}$ ) do ustecinumab foi de, aproximadamente, 3 semanas nos doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn situando-se entre 15 e 32 dias em todos os estudos na psoríase e artrite psoriática. Numa análise farmacocinética da população, a depuração aparente (Cl/F) e o volume de distribuição aparente (V/F) foram de 0,465 l/d e 15,7 l, respetivamente, nos doentes com psoríase. A Cl/F do ustecinumab não foi alterada pelo género. A análise farmacocinética da população demonstrou a existência de uma tendência para uma maior depuração do ustecinumab em doentes com teste positivo para anticorpos ao ustecinumab.

### Linearidade da dose

A exposição sistémica do ustecinumab ( $C_{max}$  e AUC) aumentou de uma forma aproximadamente proporcional à dose após uma administração única intravenosa de doses situadas no intervalo entre 0,09 mg/kg e 4,5 mg/kg ou após uma administração única subcutânea de doses de aproximadamente 24 mg a 240 mg nos doentes com psoríase.

### Dose única versus doses múltiplas

Os perfis de concentração sérica/tempo do ustecinumab foram geralmente previsíveis após a administração de uma dose única ou de doses múltiplas, por via subcutânea. Nos doentes com psoríase, as concentrações séricas de ustecinumab no estado estacionário foram atingidas na Semana 28 após a administração de doses subcutâneas iniciais nas Semanas 0 e 4, seguidas de doses em intervalos de 12 semanas. A mediana da concentração mínima no estado estacionário situa-se entre 0,21 µg/ml e 0,26 µg/ml (45 mg) e entre 0,47 µg/ml e 0,49 µg/ml (90 mg). Não se verificou acumulação aparente na concentração sérica de ustecinumab ao longo do tempo quando administrado por via subcutânea em intervalos de 12 semanas.

Nos doentes com doença de Crohn, após uma dose intravenosa de ~6 mg/kg, iniciada na semana 8, foi iniciada uma administração de manutenção, por via subcutânea, de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 ou 12 semanas. A concentração de ustecinumab no estado estacionário foi atingida no início da segunda dose de manutenção. Em doentes com doença de Crohn, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 1,97 µg/ml e 2,24 µg/ml e entre 0,61 µg/ml e 0,76 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas e 12 semanas, respetivamente.

### Impacto do peso na farmacocinética

Numa análise farmacocinética da população, utilizando dados de doentes com psoríase, verificou-se que o peso corporal era a covariável com o efeito mais significativo sobre a depuração do ustecinumab. A mediana da Cl/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 55% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana de V/F nos doentes com peso > 100 kg foi, aproximadamente, 37% superior em comparação com os doentes com peso ≤ 100 kg. A mediana das concentrações séricas mínimas do ustecinumab nos doentes com maior peso (> 100 kg) no grupo com 90 mg foi comparável à dos doentes com menor peso (≤ 100 kg) no grupo com 45 mg. Numa análise farmacocinética da população com carácter confirmatório, obtiveram-se resultados semelhantes utilizando dados de doentes com artrite psoriática.

### Ajuste da frequência de dose

Em doentes com doença de Crohn, com base em dados observados e análises de farmacocinética da população, indivíduos aleatorizados que deixaram de responder ao tratamento apresentaram concentrações séricas de ustecinumab inferiores, ao longo do tempo, em comparação com doentes que não deixaram de responder. Na doença de Crohn, o ajuste da dose de 90 mg a cada 12 semanas para 90 mg a cada 8 semanas foi associado a um aumento das concentrações séricas mínimas de ustecinumab e um aumento correspondente da eficácia.

### Populações especiais

Não estão disponíveis dados farmacocinéticos em doentes com compromisso renal ou afeção hepática. Não foram realizados estudos específicos em doentes idosos.

A farmacocinética do ustecinumab foi comparável, de uma forma geral, entre doentes com psoríase asiáticos e não asiáticos.

Em doentes com doença de Crohn, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos a ustecinumab, embora o peso corporal tenha sido a principal covariável que afetou o volume de distribuição. Adicionalmente na doença de Crohn, a depuração foi afetada pela Proteína C Reativa, estado de falência ao antagonista do TNF, raça (asiático versus não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de ± 20% do valor normal ou de referência do respetivo parâmetro farmacocinético, assim o ajuste da dose não é necessário para estas covariáveis. A utilização concomitante de imunomoduladores não teve um impacto significativo na distribuição do ustecinumab.

Na análise farmacocinética da população, não se verificaram indícios de quaisquer efeitos do tabaco ou do álcool sobre a farmacocinética do ustecinumab.

As concentrações séricas de ustecinumab em doentes com psoríase pediátrica com idade entre 6 e 17 anos, tratados com a dose recomendada com base no peso foram geralmente comparáveis às

observadas na população adulta com psoríase tratada com a dose de adulto. As concentrações séricas de ustecinumab em doentes pediátricos com psoríase com idade entre os 12-17 anos (CADMUS) tratados com metade da dose recomendada com base no peso foram geralmente inferiores às observadas em adultos.

#### Regulação enzimática do CYP450

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas CYP450 foram avaliados num estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, que demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23, em concentrações de 10 ng/ml não alteraram a atividade enzimática humana do CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4; ver secção 4.5).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais (ex. toxicidade de órgãos) para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento, incluindo avaliações de farmacologia de segurança. Em estudos de toxicidade reprodutiva e de desenvolvimento em macacos *cynomolgus*, não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade masculina nem anomalias congénitas ou toxicidade de desenvolvimento. Não foram observados efeitos adversos nos índices de fertilidade feminina utilizando um anticorpo análogo à IL-12/23 em ratos.

Os níveis de dose em estudos em animais eram, aproximadamente, 45 vezes superiores à maior dose equivalente a ser administrada em doentes com psoríase e deram origem a concentrações séricas máximas em macacos que eram mais de 100 vezes superiores às observadas no ser humano.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com ustecinumab devido à falta de modelos apropriados para um anticorpo sem reatividade cruzada para a proteína IL-12/23 p40 de roedores.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

L-histidina  
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado  
Polissorbato 80 (E433)  
Sacarose  
Água para preparações injetáveis

### **6.2 Incompatibilidades**

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

### **6.3 Prazo de validade**

IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia 2 anos

IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia 2 anos

As seringas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C, por um período único máximo de até 30 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data quando a seringa pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico e a data de eliminação nos espaços para o efeito, presentes na embalagem. A data de eliminação não deve exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando uma seringa é conservada à temperatura ambiente (até 30°C), esta não deve voltar de novo ao frigorífico. Eliminar a seringa se esta não foi utilizada dentro de 30 dias, quando conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade

original, aquele que ocorrer mais cedo.

#### **6.4 Precauções especiais de conservação**

Conservar no frigorífico (2°C- 8°C). Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se necessário, as seringas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C (ver secção 6.3).

#### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

##### IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

0,5 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável de calibre 29, flanges prolongadas para os dedos e uma tampa da agulha com uma proteção elastomérica da agulha e uma proteção rígida de plástico da agulha. A seringa está equipada com um sistema de proteção automático.

##### IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha fixa de aço inoxidável de calibre 29, flanges prolongadas para os dedos, e uma tampa da agulha com uma proteção elastomérica da agulha e uma proteção rígida de plástico da agulha. A seringa está equipada com um sistema de proteção automático.

IMULDOSA está disponível numa embalagem com 1 seringa pré-cheia.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento**

A solução na seringa pré-cheia de IMULDOSA não deve ser agitada. A solução deve ser inspecionada visualmente em relação à presença de pequenas partículas ou de descoloração antes da administração subcutânea. A solução é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente. Este aspeto não é invulgar em soluções proteicas. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas. Antes da administração, IMULDOSA deve estar à temperatura ambiente para a injeção (aproximadamente meia-hora).

São fornecidas no folheto informativo instruções detalhadas para a administração.

IMULDOSA não contém conservantes, pelo que qualquer medicamento não utilizado que permaneça na seringa não deve ser utilizado. IMULDOSA é fornecido numa seringa pré-cheia de administração única. A seringa e a agulha nunca devem ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/001

EU/1/24/1872/002

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 12 dezembro 2024

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A FABRICANTE(S) DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

STgen Bio Co., Ltd  
45, Jisikgiban-ro, Yeonsu-gu,  
Incheon-si, República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento são estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR (130 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão  
ustecinumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: EDTA sal dissódico di-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão

130 mg/26 ml

1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não agitar.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Apenas para utilização única.

Para via intravenosa após diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA A LEITURA HUMANA**

PC

SN

NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (130 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão  
ustecinumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: EDTA sal dissódico di-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 80, sacarose, água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
130 mg/26 ml  
1 frasco para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não agitar.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar. Apenas para utilização única.  
Para via intravenosa após diluição.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona, s/n

Edifici Est, 6a Planta

08039 Barcelona

Espanha

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/003

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA A LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (45 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
ustecinumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

45 mg/0,5 ml

1 seringa pré-cheia

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não agitar.

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Data de eliminação, se conservado à temperatura ambiente: \_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pode ser conservada à temperatura ambiente (até 30°C) por um período único até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO****15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IMULDOSA 45 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA A LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA (45 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IMULDOSA 45 mg solução injetável  
ustecinumab  
Via SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

45 mg/0,5 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER DA SERINGA (45 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMULDOSA 45 mg solução injetável  
ustecinumab  
Via SC

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

45 mg/0,5 ml

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR DA SERINGA PRÉ-CHEIA (90 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia  
ustecinumab

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada seringa pré-cheia contém 90 mg de ustecinumab em 1 ml.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Sacarose, L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis. Para mais informações, consultar o folheto informativo.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Solução injetável em seringa pré-cheia

90 mg/1 ml

1 seringa pré-cheia

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Não agitar.

Via subcutânea.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

Data de eliminação, se conservado à temperatura ambiente: \_\_\_\_\_

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Pode ser conservada à temperatura ambiente (até 30°C) por um período único até 30 dias, mas não excedendo o prazo de validade original.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/24/1872/002

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

IMULDOSA 90 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA A LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA (90 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

IMULDOSA 90 mg solução injetável  
ustecinumab  
Via SC

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

90 mg/1 ml

**6. OUTROS**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**EMBALAGEM BLISTER DA SERINGA (90 mg)**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

IMULDOSA 90 mg solução injetável  
ustecinumab  
Via SC

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Accord

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

90 mg/1 ml

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto Informativo: Informação para o utilizador

### IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão ustecinumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

**Este folheto foi escrito para a pessoa que tomar o medicamento.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA
3. Como será administrado IMULDOSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMULDOSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado**

##### **O que é IMULDOSA**

IMULDOSA contém a substância ativa “ustecinumab”, um anticorpo monoclonal. Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a certas proteínas do corpo.

IMULDOSA pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossupressores”. Estes medicamentos atuam enfraquecendo parte do seu sistema imunitário.

##### **Para que é utilizado IMULDOSA**

IMULDOSA é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos

##### **Doença de Crohn**

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino. No caso de sofrer de doença de Crohn, irá receber primeiro outros medicamentos. Se não tiver uma resposta suficiente ou se for intolerante a esses medicamentos, poderá receber IMULDOSA para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA**

##### **Não utilize IMULDOSA**

- **Se tem alergia ao ustecinumab** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **Se tem uma infeção ativa** que o seu médico pensa ser importante.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado IMULDOSA.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA. O seu médico avaliará o seu estado de saúde, antes do tratamento. Certifique-se que, antes de cada tratamento, informou o seu médico sobre qualquer doença que tenha. Informe igualmente o seu médico se tem estado, recentemente, perto de alguém que possa ter tuberculose. O seu médico irá examiná-lo e fazer um teste para a tuberculose, antes de utilizar IMULDOSA. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

### **Atenção aos efeitos indesejáveis graves**

IMULDOSA pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas e infeções. Deve ter atenção a certos sinais da doença enquanto estiver a tomar IMULDOSA. Ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4 para uma lista completa de todos os efeitos indesejáveis.

### **Antes de utilizar IMULDOSA informe o seu médico:**

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a IMULDOSA.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como IMULDOSA enfraquecem o sistema imunitário. Esta situação pode aumentar o risco de cancro.
- **Se alguma vez foi tratado para a psoríase com outros medicamentos biológicos (um medicamento produzido a partir de uma origem biológica e, geralmente, administrado por injeção)** – o risco de cancro pode ser maior.
- **Se tem ou teve recentemente uma infeção ou se tem alguma abertura anormal na pele (fístula).**
- **Se tem lesões novas ou alteradas** entre áreas da pele com psoríase ou em pele normal.
- **Se está a utilizar outro tratamento para a psoríase e/ou artrite psoriática** – tal como outro imunossupressor ou a fototerapia (quando o seu corpo é tratado com uma luz ultravioleta (UV) específica). Estes tratamentos podem também enfraquecer o sistema imunitário. O uso destes tratamentos, em conjunto com IMULDOSA, não foi estudado. Contudo, é possível que possa aumentar o risco de doenças relacionadas com um sistema imunitário enfraquecido.
- **Se está a utilizar ou já utilizou injeções para tratar alergias** – não se sabe se IMULDOSA pode afetar estes tratamentos.
- **Se tiver 65 anos de idade ou mais** – pode estar mais suscetível a ter infeções.

Se não tem a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA.

Alguns doentes apresentaram reações do tipo lúpus, incluindo lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus, durante o tratamento com ustecinumab. Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa, por vezes com um rebordo mais escuro, em áreas da pele que estão expostas ao sol, ou se tiver dores articulares.

### **Ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (AVC)**

Foram observados casos de ataque cardíaco e AVC num estudo em doentes com psoríase tratados com o ustecinumab. O seu médico irá verificar regularmente os seus fatores de risco quanto a doença cardíaca e AVC, para garantir que são tratados adequadamente. Procure assistência médica imediatamente se desenvolver dores no peito, fraqueza ou sensação anormal num dos lados do corpo, face descaída ou anomalias visuais ou da fala.

### **Crianças e adolescentes**

IMULDOSA não é recomendado para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com doença de Crohn porque não foi estudado nesse grupo etário.

### **Outros medicamentos, vacinas e IMULDOSA**

Informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos

- Se foi recentemente ou vai ser vacinado. Alguns tipos de vacinas (vacinas vivas) não devem ser administradas enquanto estiver em tratamento com IMULDOSA.
- Se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, informe o médico do seu bebê sobre o seu tratamento com IMULDOSA antes de o bebê receber qualquer vacina, incluindo vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose). As vacinas vivas não são recomendadas para o seu bebê nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebê recomendar o contrário.

### **Gravidez e aleitamento**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebês expostos a Imuldosa no útero. No entanto, existe experiência limitada com Imuldosa em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Imuldosa na gravidez.
- Se é uma mulher em risco de engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceptivo durante o tratamento com Imuldosa e até 15 semanas após a última administração de Imuldosa.
- Imuldosa pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez, o seu bebê poderá ter um maior risco de sofrer uma infeção.
- É importante que diga aos médicos do seu bebê e a outros profissionais de saúde se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez antes de o bebê receber qualquer vacina. As vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose) não são recomendadas para o seu bebê nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido Imuldosa durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebê recomendar o contrário.
- O ustecinumab pode passar para o leite materno em quantidades muito reduzidas. Fale com o seu médico se está a amamentar ou se planeia amamentar. Você e o seu médico devem decidir se deve amamentar ou utilizar Imuldosa - não faça ambos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de IMULDOSA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **IMULDOSA contém polissorbato**

IMULDOSA contém 11,1 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 10,4 mg por dose de 130 mg.

O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

### **IMULDOSA contém sódio**

IMULDOSA contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, antes de IMULDOSA lhe ser administrado, é misturado com uma solução que contém sódio. Fale com o seu médico se estiver a fazer uma dieta com pouco sal.

## **3. Como será administrado IMULDOSA**

IMULDOSA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no diagnóstico e tratamento da doença de Crohn.

IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão será administrado pelo seu médico, através de gota-a-gota numa veia do seu braço (perfusão intravenosa) ao longo de, pelo menos, uma hora. Fale com o seu médico sobre quando irá receber as suas injeções e marcar as consultas de seguimento.

### **Que quantidade de IMULDOSA é administrada**

O seu médico decidirá qual a quantidade de IMULDOSA que necessita receber e durante quanto tempo.

### Adultos com idade igual ou superior a 18 anos

- O médico irá determinar a dose de perfusão intravenosa recomendada para si com base no seu peso corporal.

O seu peso corporal	Dose
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Após a dose intravenosa inicial, irá receber a próxima dose de 90 mg de IMULDOSA na forma de injeção sob a pele (injeção subcutânea) 8 semanas mais tarde, e depois em intervalos de 12 semanas a partir daí.

### Como é administrado IMULDOSA

- A primeira dose de IMULDOSA para o tratamento da doença de Crohn é administrada gota-a-gota, por um médico, numa veia do braço (perfusão intravenosa).

Fale com o seu médico se tiver qualquer dúvida sobre a administração de IMULDOSA.

### Caso se tenha esquecido de utilizar IMULDOSA

Caso se tenha esquecido ou faltado a uma consulta para receber a dose, contacte o seu médico para fazer uma nova marcação.

### Se parar de utilizar IMULDOSA

Não é perigoso deixar de utilizar IMULDOSA. No entanto, se parar, os seus sintomas podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## 4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### Efeitos indesejáveis graves

Alguns doentes têm efeitos indesejáveis graves que podem necessitar de tratamento urgente.

#### **Reações alérgicas - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico ou tenha ajuda de emergência médica se notar algum dos seguintes sinais.**

- Reações alérgicas graves (“anafilaxia”) são raras em pessoas que estão a utilizar IMULDOSA (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas). Estes sinais incluem:
  - dificuldade em respirar ou engolir
  - tensão arterial baixa, o que pode causar vertigens ou tonturas
  - inchaço da face, lábios, boca ou garganta.
- Sinais frequentes de uma reação alérgica podem incluir erupção na pele e urticária (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

**Reações relacionadas com a perfusão – Se está a ser tratado para a doença de Crohn, a primeira dose de IMULDOSA deve ser administrada através de gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa). Alguns doentes experienciaram reações alérgicas graves durante a perfusão.**

**Em casos raros, foram reportadas reações alérgicas pulmonares e inflamação pulmonar em doentes que receberam ustecinumab. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas como tosse, falta de ar e febre.**

Se tiver uma reação alérgica grave, o seu médico pode decidir que não deve usar IMULDOSA novamente.

**Infeções - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico imediatamente se notar algum dos seguintes sinais.**

- Infeções do nariz e da garganta e constipações comuns são frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Infeções do tórax são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Inflamação dos tecidos por baixo da pele (“celulite”) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Zona (um tipo de erupção na pele dolorosa com bolhas) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

IMULDOSA pode torná-lo menos capaz para combater infeções. Algumas infeções podem tornar-se graves, e podem incluir infeções causadas por vírus, fungos, bactérias (incluindo tuberculose) ou parasitas, incluindo infeções que, maioritariamente, ocorrem em pessoas com o sistema imune debilitado (infeções oportunistas).

Foram notificadas infeções oportunistas do cérebro (encefalite, meningite), dos pulmões e do olho em doentes que receberam tratamento com ustecinumab.

Deve estar atento a sinais de infeção enquanto estiver a utilizar IMULDOSA. Isto inclui:

- febre, sintomas de tipo gripal, transpiração excessiva durante a noite, perda de peso
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa ou erupção cutânea dolorosa com bolhas
- ardor ao urinar
- diarreia
- perturbação visual ou perda de visão
- dores de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas ou confusão.

Fale imediatamente com o seu médico se notar algum destes sinais de infeção. Estes podem ser sinais de infeções, tais como infeções do tórax, infeções da pele, zona ou infeções oportunistas, que podem apresentar complicações graves. Fale com o seu médico se tiver qualquer tipo de infeção que não desaparece ou continua a aparecer. O seu médico pode decidir que não deve utilizar IMULDOSA até a infeção desaparecer. Contacte também o seu médico se tiver quaisquer cortes ou feridas abertas uma vez que podem infetar.

**Descamação da pele - aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo podem ser sintomas de psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa, que são doenças de pele graves. Deve falar com o seu médico imediatamente se notar algum destes sinais.**

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Diarreia
- Náuseas
- Vômito
- Sensação de cansaço
- Sensação de tontura
- Dor de cabeça
- Comichão (“prurido”)
- Dor nos músculos, nas articulações ou nas costas
- Dor de garganta
- Vermelhidão e dor no local de injeção
- Infeções dos seios perinasais

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infecções nos dentes
- Infecção fúngica vaginal
- Depressão
- Nariz entupido
- Hemorragia, nódos negros, endurecimento, inchaço e comichão no local da injeção
- Sensação de fraqueza
- Queda da pálpebra e flacidez dos músculos de um lado da cara (“paralisia facial” ou “paralisia de Bell”), que é, habitualmente, temporário
- Uma alteração na psoríase, com vermelhidão e novas e pequenas bolhas amarelas ou brancas, por vezes acompanhada de febre (psoríase pustular)
- Descamação da pele (exfoliação da pele)
- Acne

**Efeitos indesejáveis raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo, que pode provocar comichão ou dor (dermatite exfoliativa). Por vezes, podem desenvolver-se sintomas semelhantes como alterações naturais no tipo de sintomas da psoríase (psoríase eritrodérmica)
- Inflamação de pequenos vasos sanguíneos, que pode conduzir a uma erupção na pele com pequenas borbulhas vermelhas ou roxas, febre ou dores nas articulações (vasculite)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas):

- Bolhas na pele que podem provocar vermelhidão, comichão e dor (penfigóide bolhoso).
- Lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus (erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa em áreas da pele expostas ao sol, possivelmente com dores articulares).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar IMULDOSA**

- IMULDOSA 130 mg concentrado para solução para perfusão é administrado num hospital ou clínica e os doentes não devem precisar de o conservar ou manusear.
- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.
- Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Não agite os frascos para injetáveis de IMULDOSA. Uma agitação vigorosa prolongada pode danificar o medicamento.

### **Não utilize este medicamento:**

- Após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Se o líquido estiver descolorado, turvo ou se observar outras partículas estranhas em suspensão (ver a secção 6 “Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem”).
- Se sabe ou pensa que o medicamento tenha sido exposto a temperaturas extremas (tal como acidentalmente congelado ou aquecido).
- Se o medicamento foi vigorosamente agitado.
- Se o selo estiver danificado.

IMULDOSA destina-se apenas para administração única. Qualquer solução para perfusão diluída ou produto não utilizado que fique no frasco para injetáveis e na seringa deve ser deitado fora de acordo com os requisitos locais.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de IMULDOSA**

- A substância ativa é o ustecinumab. Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml.
- Os outros componentes são EDTA sal dissódico di-hidratado (E385), L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem**

IMULDOSA é um concentrado para solução para perfusão incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente. Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 frasco para injetáveis de dose única, de vidro, de 30 ml. Cada frasco para injetáveis contém 130 mg de ustecinumab em 26 ml de concentrado para solução para perfusão.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

EL  
Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

---

A informação seguinte destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Rastreabilidade:

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Instruções para diluição:

IMULDOSA concentrado para solução para perfusão tem de ser diluído, preparado e administrado por perfusão por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de IMULDOSA necessários com base no peso do doente (ver secção 3, Tabela 1). Cada frasco para injetáveis de 26 ml de IMULDOSA contém 130 mg de ustecinumab.
2. Retirar e descartar um volume da solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%) a partir do saco de perfusão de 250 ml, igual ao volume de IMULDOSA a ser adicionado (rejeite 26 ml de cloreto de sódio por cada frasco para injetáveis de IMULDOSA necessário, para 2 frascos para injetáveis rejeite 52 ml, para 3 frascos para injetáveis rejeite 78 ml, para 4 frascos para injetáveis rejeite 104 ml).
3. Retirar 26 ml de IMULDOSA de cada frasco para injetáveis necessário e adicione-o ao saco de perfusão de 250 ml. O volume final no saco de perfusão deve ser de 250 ml. Misturar suavemente.
4. Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração por perfusão. Não utilizar se observar partículas visivelmente opacas, descoloração ou partículas estranhas.
5. Administrar a solução diluída por perfusão ao longo de um período de, pelo menos, uma hora. Uma vez diluída, a perfusão deve ser completada dentro de 24 horas após a diluição no saco de perfusão.
6. Utilizar apenas um sistema de perfusão com um filtro em linha, apirogénico, com baixa ligação às proteínas e estéril (tamanho dos poros de 0,2 micrómetros).
7. Cada frasco para injetáveis destina-se a uma única utilização e qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Conservação

Se necessário, a solução para perfusão diluída pode ser conservada à temperatura ambiente. A perfusão deve ser completada dentro de 24 horas após a diluição no saco de perfusão. Não congelar.

## Folheto Informativo: Informação para o utilizador

### IMULDOSA 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia ustecinumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

**Este folheto foi escrito para a pessoa que tomar o medicamento. Se for o familiar ou o prestador de cuidados de saúde que irá administrar IMULDOSA a uma criança, leia cuidadosamente esta informação por favor.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA
3. Como utilizar IMULDOSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMULDOSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado**

##### **O que é IMULDOSA**

IMULDOSA contém a substância ativa “ustecinumab”, um anticorpo monoclonal. Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a certas proteínas do corpo.

IMULDOSA pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossuppressores”. Estes medicamentos atuam enfraquecendo parte do seu sistema imunitário.

##### **Para que é utilizado IMULDOSA**

IMULDOSA é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas – em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos
- Artrite psoriática – em adultos
- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos

##### **Psoríase em placas**

A psoríase em placas é uma doença da pele que causa inflamação que afeta a pele e as unhas. IMULDOSA irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

IMULDOSA é utilizado em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que não podem utilizar ciclosporina, metotrexato ou fototerapia ou quando estes tratamentos não funcionam.

IMULDOSA é utilizado em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas moderada a grave que são incapazes de tolerar a fototerapia ou outras terapêuticas sistémicas ou quando estes tratamentos não resultam.

### **Artrite psoriática**

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, usualmente acompanhada por psoríase. Se tem artrite psoriática ativa, então primeiro irão ser-lhe administrados outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, IMULDOSA poderá ser utilizado:

- Na redução dos sinais e sintomas da sua doença.
- Para melhorar a função física.
- Para retardar danos nas suas articulações.

### **Doença de Crohn**

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino. No caso de sofrer de doença de Crohn, irá receber primeiro outros medicamentos. Se não tiver uma resposta suficiente ou se for intolerante a esses medicamentos, poderá receber IMULDOSA para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA**

### **Não utilize IMULDOSA**

- **Se tem alergia ao ustecinumab** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **Se tem uma infeção ativa** que o seu médico pensa ser importante.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado IMULDOSA.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA. O seu médico avaliará o seu estado de saúde, antes de cada tratamento. Certifique-se que, antes de cada tratamento, informou o seu médico sobre qualquer doença que tenha.

Informe igualmente o seu médico se tem estado, recentemente, perto de alguém que possa ter tuberculose. O seu médico irá examiná-lo e fazer um teste para a tuberculose, antes de utilizar IMULDOSA. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

### **Atenção aos efeitos indesejáveis graves**

IMULDOSA pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas e infeções. Deve ter atenção a certos sinais da doença enquanto estiver a tomar IMULDOSA. Ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4 para uma lista completa de todos os efeitos indesejáveis.

### **Antes de utilizar IMULDOSA informe o seu médico:**

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a IMULDOSA.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como IMULDOSA enfraquecem o sistema imunitário. Esta situação pode aumentar o risco de cancro.
- **Se alguma vez foi tratado para a psoríase com outros medicamentos biológicos (um medicamento produzido a partir de uma origem biológica e, geralmente, administrado por injeção)** – o risco de cancro pode ser maior.
- **Se tem ou teve recentemente uma infeção.**
- **Se tem lesões novas ou alteradas** entre áreas da pele com psoríase ou em pele normal.
- **Se está a utilizar outro tratamento para a psoríase e/ou artrite psoriática** – tal como outro imunossupressor ou a fototerapia (quando o seu corpo é tratado com uma luz ultravioleta (UV) específica). Estes tratamentos podem também enfraquecer o sistema imunitário. O uso destes tratamentos, em conjunto com IMULDOSA, não foi estudado. Contudo, é possível que possa aumentar o risco de doenças relacionadas com um sistema imunitário enfraquecido.
- **Se está a utilizar ou já utilizou injeções para tratar alergias** – não se sabe se IMULDOSA pode afetar estes tratamentos.
- **Se tiver 65 anos de idade ou mais** – pode estar mais suscetível a ter infeções.

Se não tem a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA.

Alguns doentes apresentaram reações do tipo lúpus, incluindo lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus, durante o tratamento com ustecinumab. Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa, por vezes com um rebordo mais escuro, em áreas da pele que estão expostas ao sol, ou se tiver dores articulares.

### **Ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (AVC)**

Foram observados casos de ataque cardíaco e AVC num estudo em doentes com psoríase tratados com o ustecinumab. O seu médico irá verificar regularmente os seus fatores de risco quanto a doença cardíaca e AVC, para garantir que são tratados adequadamente. Procure assistência médica imediatamente se desenvolver dores no peito, fraqueza ou sensação anormal num dos lados do corpo, face descaída ou anomalias visuais ou da fala.

### **Crianças e adolescentes**

IMULDOSA não é recomendado para utilização em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos, ou para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática e doença de Crohn, porque não foi estudado nesse grupo etário.

### **Outros medicamentos, vacinas e IMULDOSA**

Informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos
- Se foi recentemente ou vai ser vacinado. Alguns tipos de vacinas (vacinas vivas) não devem ser administradas enquanto estiver em tratamento com IMULDOSA.
- Se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com IMULDOSA antes de o bebé receber qualquer vacina, incluindo vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose). As vacinas vivas não são recomendadas para o seu bebé nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

### **Gravidez e aleitamento**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a Imuldosa no útero. No entanto, existe experiência limitada com Imuldosa em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Imuldosa na gravidez.
- Se é uma mulher em risco de engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceutivo durante o tratamento com Imuldosa e até 15 semanas após a última administração de Imuldosa.
- Imuldosa pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez, o seu bebé poderá ter um maior risco de sofrer uma infeção.
- É importante que diga aos médicos do seu bebé e a outros profissionais de saúde se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez antes de o bebé receber qualquer vacina. As vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose) não são recomendadas para o seu bebé nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido Imuldosa durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.
- O ustecinumab pode passar para o leite materno em quantidades muito reduzidas. Fale com o seu médico se está a amamentar ou se planeia amamentar. Você e o seu médico devem decidir se deve amamentar ou utilizar Imuldosa - não faça ambos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de IMULDOSA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **IMULDOSA contém polissorbato**

IMULDOSA contém 0,02 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 0,02 mg por dose de 45 mg.

O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

### **3. Como utilizar IMULDOSA**

IMULDOSA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais IMULDOSA se destina.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Fale com o seu médico sobre quando irá receber as suas injeções e marcar as consultas de seguimento.

#### **Que quantidade de IMULDOSA é administrada**

O seu médico decidirá qual a quantidade de IMULDOSA que necessita utilizar e durante quanto tempo.

#### **Adultos com idade igual ou superior a 18 anos**

##### **Psoríase ou artrite psoriática**

- A dose inicial recomendada é de 45 mg de IMULDOSA. Os doentes que pesem mais de 100 kilogramas (kg) poderão iniciar com uma dose de 90 mg em vez de 45 mg.
- A dose seguinte ser-lhe-á administrada 4 semanas após a dose inicial e depois em intervalos de 12 semanas. As doses seguintes são normalmente iguais à dose inicial.

##### **Doença de Crohn**

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de IMULDOSA será administrada gota-a-gota, pelo seu médico, numa veia do seu braço (perfusão intravenosa). Após a dose inicial, irá receber a próxima dose de 90 mg de IMULDOSA após 8 semanas, e depois em intervalos de 12 semanas a partir daí, através de uma injeção sob a pele (“via subcutânea”).
- Em alguns doentes, após a primeira injeção sob a pele, podem ser administrados 90 mg de IMULDOSA em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

#### **Crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos**

##### **Psoríase**

- O médico irá determinar a dose indicada para si, incluindo a quantidade (volume) de IMULDOSA a ser injetado para administrar a dose indicada. A dose indicada para si irá depender do seu peso corporal no momento em que cada dose é administrada.
- Se pesa menos de 60 kg, não existe uma forma farmacêutica de IMULDOSA para crianças com um peso corporal inferior a 60 kg, portanto devem ser utilizados outros medicamentos contendo ustecinumab.
- Se pesa entre 60 kg e 100 kg, a dose recomendada é de 45 mg de IMULDOSA.
- Se pesa mais de 100 kg, a dose recomendada é de 90 mg de IMULDOSA.
- Após a dose inicial, receberá a próxima dose 4 semanas mais tarde, e depois a cada 12 semanas.

#### **Como é administrado IMULDOSA**

- IMULDOSA é administrado com uma injeção por baixo da pele (“via subcutânea”). No início do seu tratamento, o pessoal médico ou de enfermagem podem injetar-lhe IMULDOSA.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de IMULDOSA. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar IMULDOSA a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar IMULDOSA, ver “Instruções para administração” no final deste folheto informativo.

Fale com o seu médico se tiver qualquer dúvida sobre a administração da injeção a si próprio.

### **Se utilizar mais IMULDOSA do que deveria**

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais IMULDOSA do que deveria, informe imediatamente um médico ou farmacêutico. Tenha sempre a embalagem exterior do medicamento consigo, mesmo que esteja vazia.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar IMULDOSA**

Caso se tenha esquecido de uma dose, contacte o seu médico ou farmacêutico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar IMULDOSA**

Não é perigoso deixar de utilizar IMULDOSA. No entanto, se parar, os seus sintomas podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

Alguns doentes têm efeitos indesejáveis graves que podem necessitar de tratamento urgente.

#### **Reações alérgicas - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico ou tenha ajuda de emergência médica se notar algum dos seguintes sinais.**

- Reações alérgicas graves (“anafilaxia”) são raras em pessoas que estão a utilizar IMULDOSA (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas). Estes sinais incluem:
  - dificuldade em respirar ou engolir
  - tensão arterial baixa, o que pode causar vertigens ou tonturas
  - inchaço da face, lábios, boca ou garganta.
- Sinais frequentes de uma reação alérgica podem incluir erupção na pele e urticária (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

#### **Em casos raros, foram reportadas reações alérgicas pulmonares e inflamação pulmonar em doentes que receberam ustecinumab. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas como tosse, falta de ar e febre.**

Se tiver uma reação alérgica grave, o seu médico pode decidir que não deve usar IMULDOSA novamente.

#### **Infeções - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico imediatamente se notar algum dos seguintes sinais.**

- Infeções do nariz e da garganta e constipações comuns são frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Infeções do tórax são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Inflamação dos tecidos por baixo da pele (“celulite”) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Zona (um tipo de erupção na pele dolorosa com bolhas) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

IMULDOSA pode torná-lo menos capaz para combater infeções. Algumas infeções podem tornar-se graves, e podem incluir infeções causadas por vírus, fungos, bactérias (incluindo tuberculose) ou parasitas, incluindo infeções que, maioritariamente, ocorrem em pessoas com o sistema imune debilitado (infeções oportunistas). Foram notificadas infeções oportunistas do cérebro (encefalite, meningite), dos pulmões e do olho em doentes que receberam tratamento com ustecinumab.

Deve estar atento a sinais de infeção enquanto estiver a utilizar IMULDOSA. Isto inclui:

- febre, sintomas de tipo gripal, transpiração excessiva durante a noite, perda de peso
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa ou erupção cutânea dolorosa com bolhas
- ardor ao urinar
- diarreia
- perturbação visual ou perda de visão
- dores de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas ou confusão.

Fale imediatamente com o seu médico se notar algum destes sinais de infeção. Estes podem ser sinais de infeções, tais como infeções do tórax, infeções da pele, zona ou infeções oportunistas, que podem apresentar complicações graves. Fale com o seu médico se tiver qualquer tipo de infeção que não desaparece ou continua a aparecer. O seu médico pode decidir que não deve utilizar IMULDOSA até a infeção desaparecer. Contacte também o seu médico se tiver quaisquer cortes ou feridas abertas uma vez que podem infetar.

**Descamação da pele - aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo podem ser sintomas de psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa, que são doenças de pele graves. Deve falar com o seu médico imediatamente se notar algum destes sinais.**

### Outros efeitos indesejáveis

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Diarreia
- Náuseas
- Vômito
- Sensação de cansaço
- Sensação de tontura
- Dor de cabeça
- Comichão (“prurido”)
- Dor nos músculos, nas articulações ou nas costas
- Dor de garganta
- Vermelhidão e dor no local de injeção
- Infeções dos seios perinasais

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infeções nos dentes
- Infeção fúngica vaginal
- Depressão
- Nariz entupido
- Hemorragia, nódos negros, endurecimento, inchaço e comichão no local da injeção
- Sensação de fraqueza
- Queda da pálpebra e flacidez dos músculos de um lado da cara (“paralisia facial” ou “paralisia de Bell”), que é, habitualmente, temporário
- Uma alteração na psoríase, com vermelhidão e novas e pequenas bolhas amarelas ou brancas, por vezes acompanhada de febre (psoríase pustular)
- Descamação da pele (exfoliação da pele)
- Acne

**Efeitos indesejáveis raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo, que pode provocar comichão ou dor (dermatite exfoliativa). Por vezes, podem desenvolver-se sintomas semelhantes como alterações naturais no tipo de sintomas da psoríase (psoríase eritrodérmica)

- Inflamação de pequenos vasos sanguíneos, que pode conduzir a uma erupção na pele com pequenas borbulhas vermelhas ou roxas, febre ou dores nas articulações (vasculite)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas):

- Bolhas na pele que podem provocar vermelhidão, comichão e dor (penfigóide bolhoso).
- Lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus (erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa em áreas da pele expostas ao sol, possivelmente com dores articulares).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar IMULDOSA**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Se necessário, as seringas pré-cheias individuais de IMULDOSA podem ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C por um período único máximo de até 30 dias na embalagem exterior de origem para proteger da luz. Tome nota da data quando a seringa pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico e a data de eliminação nos espaços para o efeito, presentes na embalagem exterior. A data de eliminação não deve exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando uma seringa é conservada à temperatura ambiente (até 30°C), esta não deve voltar de novo ao frigorífico. Elimine a seringa se esta não foi utilizada dentro de 30 dias quando conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, conforme o que ocorrer mais cedo.
- Não agite as seringas pré-cheias de IMULDOSA. Uma agitação vigorosa prolongada pode danificar o medicamento.

### **Não utilize este medicamento:**

- Após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Se o líquido estiver descolorado, turvo ou se observar outras partículas estranhas em suspensão (ver a secção 6 “Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem”).
- Se sabe ou pensa que o medicamento tenha sido exposto a temperaturas extremas (tal como acidentalmente congelado ou aquecido).
- Se o medicamento foi vigorosamente agitado.

IMULDOSA destina-se apenas para administração única. Qualquer produto não utilizado que fique na seringa deve ser deitado fora. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de IMULDOSA**

- A substância ativa é o ustecinumab. Cada seringa pré-cheia contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml.
- Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem**

IMULDOSA é uma solução injetável incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente. Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 seringa pré-cheia de vidro de dose única de 1 ml. Cada seringa pré-cheia contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml de solução injetável.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

EL  
Win Medica A.E.

Τηλ: +30 210 74 88 821

**Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}.**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

## Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde ajudá-lo-á com a sua primeira injeção. No entanto, o seu médico pode decidir que é capaz de injetar IMULDOSA a si próprio. Se isto acontecer, irá receber treino sobre como injetar IMULDOSA. Fale com o seu médico se tiver qualquer dúvida sobre como administrar a injeção a si mesmo.

- Não misture IMULDOSA com outros líquidos injetáveis.
- Não agite as seringas pré-cheias de IMULDOSA, porque uma agitação forte pode danificar o medicamento. Não utilize o medicamento se este tiver sido vigorosamente agitado.

A Figura 1 ilustra uma seringa pré-cheia.

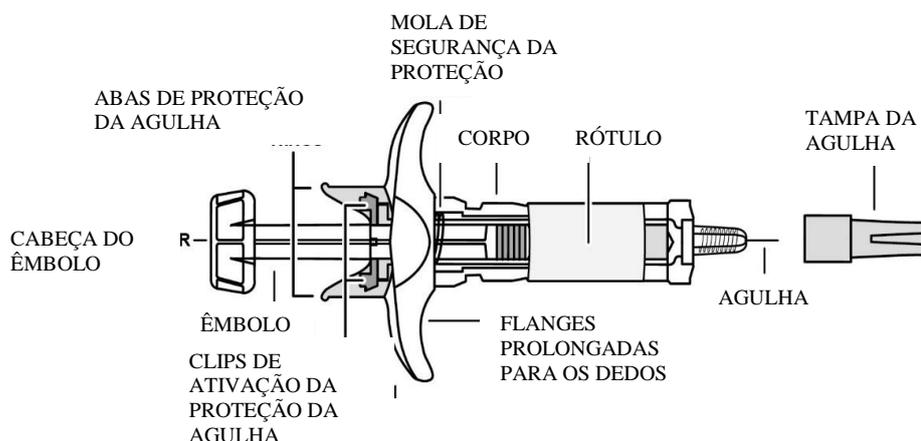


Figura 1

### 1. Confirme o número de seringas pré-cheias e prepare os materiais:

Preparação para utilização da seringa pré-cheia:

- Retire a seringa pré-cheia do frigorífico. Deixe a seringa pré-cheia em repouso fora da embalagem durante cerca de meia hora. Isto permitirá que o líquido fique a uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente). Não retire a tampa da agulha da seringa enquanto aguarda que esta atinja a temperatura ambiente.
- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa com a tampa da agulha virada para cima.
- Não segure a seringa pela cabeça do êmbolo, pelo êmbolo, pelas abas da proteção da agulha nem pela tampa da agulha.
- Não puxe o êmbolo em momento algum.
- Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia até que lhe sejam dadas instruções para tal.
- Não toque nos *clips* de ativação da proteção da agulha para evitar a cobertura prematura da agulha pela aba de proteção da agulha.

Verifique a(s) seringa(s) pré-cheia(s) de modo a assegurar que:

- O número de seringas pré-cheias e a dosagem estão corretos:
  - Se a sua dose é de 45 mg, irá receber uma seringa pré-cheia de 45 mg de IMULDOSA.
  - Se a sua dose é de 90 mg, irá receber duas seringas pré-cheias de 45 mg de IMULDOSA e, necessitará de administrar duas injeções a si mesmo. Escolha dois locais diferentes para estas injeções (p.e., uma injeção na coxa direita e a outra injeção na coxa esquerda) e administre as injeções uma imediatamente a seguir à outra.
- O medicamento é o correto.
- O prazo de validade não expirou.
- A seringa pré-cheia não está danificada.
- A solução na seringa pré-cheia é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente.

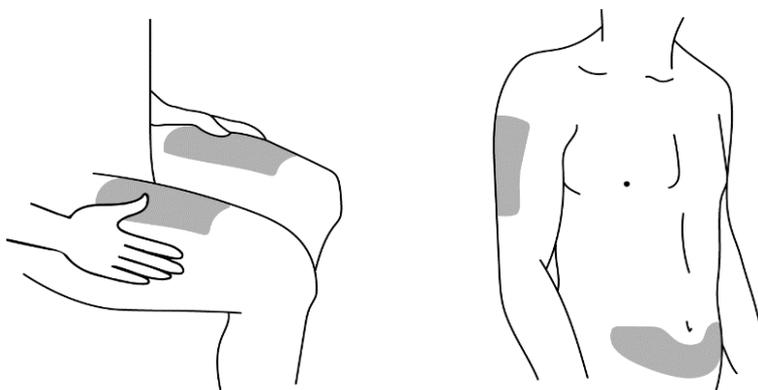
- A solução na seringa pré-cheia não está descolorada ou turva e que não contém nenhuma partícula estranha.
- A solução na seringa pré-cheia não está congelada.

Junte todo o material que necessita e coloque-o sobre uma superfície limpa. Este inclui toalhetes antissépticos, uma bola de algodão ou gaze, e um recipiente apropriado.

## 2. Escolha e prepare o local de injeção:

Escolha um local para a injeção (ver Figura 2):

- IMULDOSA é administrado por injeção por baixo da pele (“via subcutânea”).
- Os melhores locais para a injeção são a parte superior da coxa ou em volta da barriga (abdómen) com pelo menos 5 cm de distância do umbigo.
- Se possível, não utilize áreas da pele que mostrem sinais de psoríase.
- Se alguém o ajudar a administrar a injeção, essa pessoa também poderá escolher a parte superior dos braços como um local de injeção.



\* Áreas a cinzento são locais de injeção recomendados.

Figura 2

Prepare o local de injeção:

- Lave muito bem as suas mãos com sabão e água morna
- Limpe a pele no local de injeção, com um toalhete antisséptico
- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção

## 3. Retire a tampa da agulha (Figura 3):

- A tampa da agulha **não** deve ser retirada até que esteja pronto para injetar a dose.
- Pegue na seringa pré-cheia, segure no corpo da seringa com uma mão.
- Puxe a tampa da agulha na horizontal e deite-a fora. Não toque no êmbolo enquanto retira a tampa.

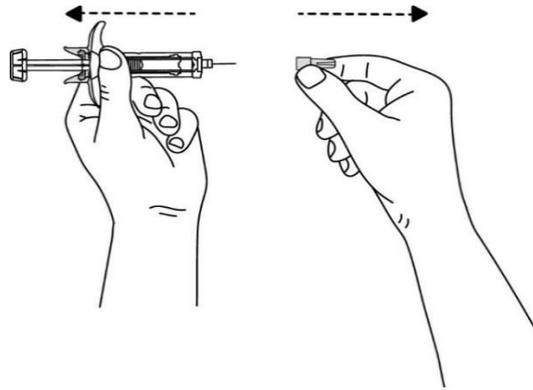


Figura 3

- Pode notar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal e não necessita de removê-las.
- Não toque na agulha nem permita que esta toque em nenhuma superfície.
- Não utilize a seringa pré-cheia se a deixar cair sem a tampa da agulha. Se isto acontecer, contacte, por favor, o seu médico ou farmacêutico.
- Injete a dose imediatamente após ter retirado a tampa da agulha.

#### 4. Injete a dose:

- Segure a seringa pré-cheia com uma mão entre o dedo médio e o indicador e coloque o dedo polegar no topo da cabeça do êmbolo e utilize a outra mão para apertar suavemente a pele limpa entre o dedo indicador e o polegar. Não aperte firmemente.
- Não puxe o êmbolo em momento algum.
- Num movimento único e rápido, insira a agulha através da pele até ao final (ver Figura 4).

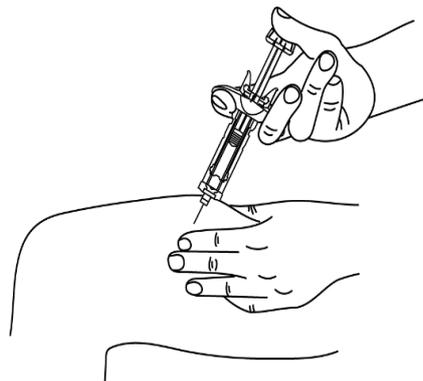


Figura 4

- Injete todo o medicamento empurrando o êmbolo, até que a cabeça do êmbolo esteja completamente entre as abas de proteção da agulha (ver Figura 5).



Figura 5

- Quando o êmbolo tiver sido empurrado até à posição máxima, continue a fazer pressão na cabeça do êmbolo, retire a agulha da pele (ver Figura 6).

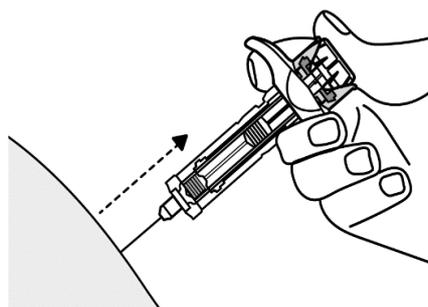


Figura 6

- Retire, lentamente, o seu polegar da cabeça do êmbolo para permitir que a seringa vazia se desloque até que toda a agulha esteja coberta pela proteção da agulha, como mostra a Figura 7.

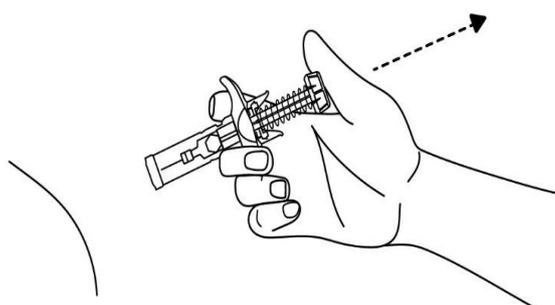


Figura 7

### 5. Após a injeção:

- Pressione o local de injeção com um toalhete antisséptico durante alguns segundos após a injeção.
- Pode existir uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal.
- Pode pressionar o local de injeção com uma bola de algodão ou gaze durante 10 segundos.

- Não esfregue a pele no local de injeção. Pode cobrir o local de injeção com uma pequena banda de adesivo, se necessário.
- 6. Eliminação:**
- As seringas usadas devem ser colocadas num recipiente resistente a perfurações, como por exemplo contentores para objetos cortantes (ver Figura 8). Para a sua segurança e saúde e para a segurança dos outros, nunca reutilize seringas. A eliminação dos contentores para objetos cortantes é feita de acordo com os requisitos locais.
  - Toalhetes antissépticos e outros aprovisionamentos podem ser eliminados no lixo doméstico.

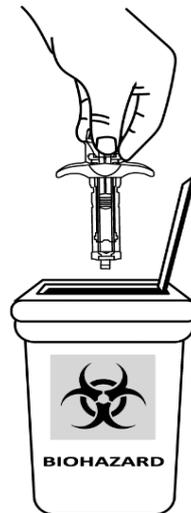


Figura 8

## Folheto Informativo: Informação para o utilizador

### IMULDOSA 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia ustecinumab

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

**Este folheto foi escrito para a pessoa que tomar o medicamento. Se for o familiar ou o prestador de cuidados de saúde que irá administrar IMULDOSA a uma criança, leia cuidadosamente esta informação por favor.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA
3. Como utilizar IMULDOSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar IMULDOSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é IMULDOSA e para que é utilizado**

##### **O que é IMULDOSA**

IMULDOSA contém a substância ativa “ustecinumab”, um anticorpo monoclonal. Anticorpos monoclonais são proteínas que reconhecem e se ligam especificamente a certas proteínas do corpo.

IMULDOSA pertence a um grupo de medicamentos denominados “imunossuppressores”. Estes medicamentos atuam enfraquecendo parte do seu sistema imunitário.

##### **Para que é utilizado IMULDOSA**

IMULDOSA é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas – em adultos e crianças com idade igual ou superior a 6 anos
- Artrite psoriática – em adultos
- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos

##### **Psoríase em placas**

A “psoríase em placas” é uma doença da pele que causa inflamação que afeta a pele e as unhas. IMULDOSA irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

IMULDOSA é utilizado em doentes adultos com psoríase em placas moderada a grave, que não podem utilizar ciclosporina, metotrexato ou fototerapia ou quando estes tratamentos não funcionam.

IMULDOSA é utilizado em crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase em placas moderada a grave que são incapazes de tolerar a fototerapia ou outras terapêuticas sistémicas ou quando estes tratamentos não resultam.

### **Artrite psoriática**

A artrite psoriática é uma doença inflamatória das articulações, usualmente acompanhada por psoríase. Se tem artrite psoriática ativa, então primeiro irão ser-lhe administrados outros medicamentos. Se não responder de forma adequada a estes medicamentos, IMULDOSA poderá ser utilizado:

- Na redução dos sinais e sintomas da sua doença.
- Para melhorar a função física.
- Para retardar danos nas suas articulações.

### **Doença de Crohn**

A doença de Crohn é uma doença inflamatória do intestino. No caso de sofrer de doença de Crohn, irá receber primeiro outros medicamentos. Se não tiver uma resposta suficiente ou se for intolerante a esses medicamentos, poderá receber IMULDOSA para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

## **2. O que precisa de saber antes de utilizar IMULDOSA**

### **Não utilize IMULDOSA**

- **Se tem alergia ao ustecinumab** ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **Se tem uma infeção ativa** que o seu médico pensa ser importante.

Se não tem a certeza se alguma das situações acima descritas se aplica a si, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado IMULDOSA.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA. O seu médico avaliará o seu estado de saúde, antes de cada tratamento. Certifique-se que, antes de cada tratamento, informou o seu médico sobre qualquer doença que tenha. Informe igualmente o seu médico se tem estado, recentemente, perto de alguém que possa ter tuberculose. O seu médico irá examiná-lo e fazer um teste para a tuberculose, antes de utilizar IMULDOSA. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

### **Atenção aos efeitos indesejáveis graves**

IMULDOSA pode causar efeitos indesejáveis graves, incluindo reações alérgicas e infeções. Deve ter atenção a certos sinais da doença enquanto estiver a tomar IMULDOSA. Ver “Efeitos indesejáveis graves” na secção 4 para uma lista completa de todos os efeitos indesejáveis.

### **Antes de utilizar IMULDOSA informe o seu médico:**

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a IMULDOSA.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como IMULDOSA enfraquecem o sistema imunitário. Esta situação pode aumentar o risco de cancro.
- **Se alguma vez foi tratado para a psoríase com outros medicamentos biológicos (um medicamento produzido a partir de uma origem biológica e, geralmente, administrado por injeção)** – o risco de cancro pode ser maior.
- **Se tem ou teve recentemente uma infeção.**
- **Se tem lesões novas ou alteradas** entre áreas da pele com psoríase ou em pele normal.
- **Se está a utilizar outro tratamento para a psoríase e/ou artrite psoriática** – tal como outro imunossupressor ou a fototerapia (quando o seu corpo é tratado com uma luz ultravioleta (UV) específica). Estes tratamentos podem também enfraquecer o sistema imunitário. O uso destes tratamentos em conjunto com IMULDOSA não foi estudado. Contudo, é possível que possa aumentar o risco de doenças relacionadas com um sistema imunitário enfraquecido.
- **Se está a utilizar ou já utilizou injeções para tratar alergias** – não se sabe se IMULDOSA pode afetar estes tratamentos.
- **Se tiver 65 anos de idade ou mais** – pode estar mais suscetível a ter infeções.

Se não tem a certeza se algum dos pontos anteriores se aplica ao seu caso, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar IMULDOSA.

Alguns doentes apresentaram reações do tipo lúpus, incluindo lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus, durante o tratamento com ustecinumab. Fale com o seu médico imediatamente se apresentar uma erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa, por vezes com um rebordo mais escuro, em áreas da pele que estão expostas ao sol, ou se tiver dores articulares.

### **Ataque cardíaco e acidente vascular cerebral (AVC)**

Foram observados casos de ataque cardíaco e AVC num estudo em doentes com psoríase tratados com o ustecinumab. O seu médico irá verificar regularmente os seus fatores de risco quanto a doença cardíaca e AVC, para garantir que são tratados adequadamente. Procure assistência médica imediatamente se desenvolver dores no peito, fraqueza ou sensação anormal num dos lados do corpo, face descaída ou anomalias visuais ou da fala.

### **Crianças e adolescentes**

IMULDOSA não é recomendado para utilização em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos, ou para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática e doença de Crohn, porque não foi estudado nesse grupo etário.

### **Outros medicamentos, vacinas e IMULDOSA**

Informe o seu médico ou farmacêutico:

- Se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou vier a tomar outros medicamentos.
- Se foi recentemente ou vai ser vacinado. Alguns tipos de vacinas (vacinas vivas) não devem ser administradas enquanto estiver em tratamento com IMULDOSA.
- Se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com IMULDOSA antes de o bebé receber qualquer vacina, incluindo vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose). As vacinas vivas não são recomendadas para o seu bebé nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido IMULDOSA durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

### **Gravidez e aleitamento**

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a Imuldosa no útero. No entanto, existe experiência limitada com Imuldosa em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Imuldosa na gravidez.
- Se é uma mulher em risco de engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceptivo durante o tratamento com Imuldosa e até 15 semanas após a última administração de Imuldosa.
- Imuldosa pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez, o seu bebé poderá ter um maior risco de sofrer uma infeção.
- É importante que diga aos médicos do seu bebé e a outros profissionais de saúde se tiver recebido Imuldosa durante a sua gravidez antes de o bebé receber qualquer vacina. As vacinas vivas, tais como a vacina BCG (utilizada para prevenir a tuberculose) não são recomendadas para o seu bebé nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido Imuldosa durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.
- O ustecinumab pode passar para o leite materno em quantidades muito reduzidas. Fale com o seu médico se está a amamentar ou se planeia amamentar. Você e o seu médico devem decidir se deve amamentar ou utilizar Imuldosa - não faça ambos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de IMULDOSA sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **IMULDOSA contém polissorbato**

IMULDOSA contém 0,05 mg de polissorbato 80 em cada unidade de volume, o que é equivalente a 0,04 mg por dose de 90 mg.

O polissorbato pode causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

### **3. Como utilizar IMULDOSA**

IMULDOSA deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais IMULDOSA se destina.

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico se tiver dúvidas. Fale com o seu médico sobre quando irá receber as suas injeções e marcar as consultas de seguimento.

#### **Que quantidade de IMULDOSA é administrada**

O seu médico decidirá qual a quantidade de IMULDOSA que necessita utilizar e durante quanto tempo.

#### **Adultos com idade igual ou superior a 18 anos**

##### **Psoríase ou Artrite Psoriática**

- A dose inicial recomendada é de 45 mg de IMULDOSA. Os doentes que pesem mais de 100 kilogramas (kg) poderão iniciar com uma dose de 90 mg em vez de 45 mg.
- A dose seguinte ser-lhe-á administrada 4 semanas após a dose inicial e depois em intervalos de 12 semanas. As doses seguintes são normalmente iguais à dose inicial.

##### **Doença de Crohn**

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de IMULDOSA será administrada gota-a-gota, pelo seu médico, numa veia do seu braço (perfusão intravenosa). Após a dose inicial, irá receber a próxima dose de 90 mg de IMULDOSA após 8 semanas, e depois em intervalos de 12 semanas a partir daí, através de uma injeção sob a pele (“via subcutânea”).
- Em alguns doentes, após a primeira injeção sob a pele, podem ser administrados 90 mg de IMULDOSA em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

#### **Crianças e adolescentes com idade igual ou superior a 6 anos**

##### **Psoríase**

- O médico irá determinar a dose indicada para si, incluindo a quantidade (volume) de IMULDOSA a ser injetado para administrar a dose indicada. A dose indicada para si irá depender do seu peso corporal no momento em que cada dose é administrada.
- Se pesa menos de 60 kg, não existe uma forma farmacêutica de IMULDOSA para crianças com um peso corporal inferior a 60 kg, portanto devem ser utilizados outros medicamentos contendo ustecinumab.
- Se pesa entre 60 kg e 100 kg, a dose recomendada é de 45 mg de IMULDOSA.
- Se pesa mais de 100 kg, a dose recomendada é de 90 mg de IMULDOSA.
- Após a dose inicial, receberá a próxima dose 4 semanas mais tarde, e depois a cada 12 semanas.

#### **Como é administrado IMULDOSA**

- IMULDOSA é administrado com uma injeção por baixo da pele (“via subcutânea”). No início do seu tratamento, o pessoal médico ou de enfermagem podem injetar-lhe IMULDOSA.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de IMULDOSA. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar IMULDOSA a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar IMULDOSA, ver “Instruções para administração” no final deste folheto informativo.

Fale com o seu médico se tiver qualquer dúvida sobre a administração da injeção a si próprio.

### **Se utilizar mais IMULDOSA do que deveria**

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais IMULDOSA do que deveria, informe imediatamente um médico ou farmacêutico. Tenha sempre a embalagem exterior do medicamento consigo, mesmo que esteja vazia.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar IMULDOSA**

Caso se tenha esquecido de uma dose, contacte o seu médico ou farmacêutico. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de utilizar IMULDOSA**

Não é perigoso deixar de utilizar IMULDOSA. No entanto, se parar, os seus sintomas podem voltar.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

### **Efeitos indesejáveis graves**

Alguns doentes têm efeitos indesejáveis graves que podem necessitar de tratamento urgente.

#### **Reações alérgicas - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico ou tenha ajuda de emergência médica se notar algum dos seguintes sinais.**

- Reações alérgicas graves (“anafilaxia”) são raras em pessoas que estão a utilizar IMULDOSA (pode afetar até 1 em cada 1000 pessoas). Estes sinais incluem:
  - dificuldade em respirar ou engolir
  - tensão arterial baixa, o que pode causar vertigens ou tonturas
  - inchaço da face, lábios, boca ou garganta.
- Sinais frequentes de uma reação alérgica podem incluir erupção na pele e urticária (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

#### **Em casos raros, foram reportadas reações alérgicas pulmonares e inflamação pulmonar em doentes que receberam ustecinumab. Informe imediatamente o seu médico se desenvolver sintomas como tosse, falta de ar e febre.**

Se tiver uma reação alérgica grave, o seu médico pode decidir que não deve usar IMULDOSA novamente.

#### **Infeções - pode necessitar de tratamento médico urgente. Fale com o seu médico imediatamente se notar algum dos seguintes sinais.**

- Infeções do nariz e da garganta e constipações comuns são frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)
- Infeções do tórax são pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Inflamação dos tecidos por baixo da pele (“celulite”) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas)
- Zona (um tipo de erupção na pele dolorosa com bolhas) é pouco frequente (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

IMULDOSA pode torná-lo menos capaz para combater infeções. Algumas infeções podem tornar-se graves, e podem incluir infeções causadas por vírus, fungos, bactérias (incluindo tuberculose) ou parasitas, incluindo infeções que, maioritariamente, ocorrem em pessoas com o sistema imune debilitado (infeções oportunistas). Foram notificadas infeções oportunistas do cérebro (encefalite, meningite), dos pulmões e do olho em doentes que receberam tratamento com ustecinumab.

Deve estar atento a sinais de infeção enquanto estiver a utilizar IMULDOSA. Isto inclui:

- febre, sintomas de tipo gripal, transpiração excessiva durante a noite, perda de peso
- sensação de cansaço ou falta de ar, tosse que não desaparece
- pele quente, vermelha e dolorosa ou erupção cutânea dolorosa com bolhas
- ardor ao urinar
- diarreia
- perturbação visual ou perda de visão
- dores de cabeça, rigidez do pescoço, sensibilidade à luz, náuseas ou confusão.

Fale imediatamente com o seu médico se notar algum destes sinais de infeção. Estes podem ser sinais de infeções, tais como infeções do tórax, infeções da pele, zona ou infeções oportunistas, que podem apresentar complicações graves. Fale com o seu médico se tiver qualquer tipo de infeção que não desaparece ou continua a aparecer. O seu médico pode decidir que não deve utilizar IMULDOSA até a infeção desaparecer. Contacte também o seu médico se tiver quaisquer cortes ou feridas abertas uma vez que podem infetar.

**Descamação da pele - aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo podem ser sintomas de psoríase eritrodérmica ou dermatite exfoliativa, que são doenças de pele graves. Deve falar com o seu médico imediatamente se notar algum destes sinais.**

### **Outros efeitos indesejáveis**

**Efeitos indesejáveis frequentes** (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas):

- Diarreia
- Náuseas
- Vómito
- Sensação de cansaço
- Sensação de tontura
- Dor de cabeça
- Comichão (“prurido”)
- Dor nos músculos, nas articulações ou nas costas
- Dor de garganta
- Vermelhidão e dor no local de injeção
- Infeção dos seios perinasais

**Efeitos indesejáveis pouco frequentes** (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas):

- Infeções nos dentes
- Infeção fúngica vaginal
- Depressão
- Nariz entupido
- Hemorragia, nódos negros, endurecimento, inchaço e comichão no local da injeção
- Sensação de fraqueza
- Queda da pálpebra e flacidez dos músculos de um lado da cara (“paralisia facial” ou “paralisia de Bell”), que é, habitualmente, temporário
- Uma alteração na psoríase, com vermelhidão e novas e pequenas bolhas amarelas ou brancas, por vezes acompanhada de febre (psoríase pustular)
- Descamação da pele (exfoliação da pele)
- Acne

**Efeitos indesejáveis raros** (podem afetar até 1 em cada 1000 pessoas):

- Aumento da vermelhidão e descamação da pele numa maior área do corpo, que pode provocar comichão ou dor (dermatite exfoliativa). Por vezes, podem desenvolver-se sintomas semelhantes como alterações naturais no tipo de sintomas da psoríase (psoríase eritrodérmica)

- Inflamação de pequenos vasos sanguíneos, que pode conduzir a uma erupção na pele com pequenas borbulhas vermelhas ou roxas, febre ou dores nas articulações (vasculite)

**Efeitos indesejáveis muito raros** (podem afetar 1 em cada 10 000 pessoas):

- Bolhas na pele que podem provocar vermelhidão, comichão e dor (penfigóide bolhoso).
- Lúpus cutâneo ou síndrome do tipo lúpus (erupção cutânea avermelhada, saliente e descamativa em áreas da pele expostas ao sol, possivelmente com dores articulares).

### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar IMULDOSA**

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2°C–8°C). Não congelar.
- Manter a seringa pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Se necessário, as seringas individuais pré-cheias de IMULDOSA podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 30°C por um período de tempo único máximo de até 30 dias, na embalagem de origem para proteger da luz. Tome nota da data quando a seringa pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico e da data de eliminação no espaço para o efeito, presente na embalagem exterior. A data de eliminação não deve exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando uma seringa conservada à temperatura ambiente (até 30°C), não deve voltar ao frigorífico. Elimine a seringa se não foi utilizada dentro de 30 dias conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite a seringa pré-cheia de IMULDOSA. Uma agitação vigorosa prolongada pode danificar o medicamento.

### **Não utilize este medicamento:**

- Após o prazo de validade impresso no rótulo e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Se o líquido estiver descolorado, turvo ou se observar outras partículas estranhas em suspensão (ver a secção 6 “Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem”).
- Se sabe ou pensa que o medicamento tenha sido exposto a temperaturas extremas (tal como acidentalmente congelado ou aquecido).
- Se o medicamento foi vigorosamente agitado.

IMULDOSA destina-se apenas para administração única. Qualquer produto não utilizado que fique na seringa deve ser deitado fora. Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de IMULDOSA**

- A substância ativa é o ustecinumab. Cada seringa pré-cheia contém 90 mg de ustecinumab em 1 ml.
- Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, polissorbato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

**Qual o aspeto de IMULDOSA e conteúdo da embalagem**

IMULDOSA é uma solução injetável incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 seringa pré-cheia de vidro de dose única de 1 ml. Cada seringa pré-cheia contém 90 mg de ustecinumab em 1 ml de solução injetável.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

**Fabricante**

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

Accord Healthcare B.V.  
Winthontlaan 200,  
3526 KV Utrecht, Países Baixos

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde ajudá-lo-á com a sua primeira injeção. No entanto, o seu médico pode decidir que é capaz de injetar IMULDOSA a si próprio. Se isto acontecer, irá receber treino sobre como injetar IMULDOSA. Fale com o seu médico se tiver qualquer dúvida sobre como administrar a injeção a si mesmo.

- Não misture IMULDOSA com outros líquidos injetáveis.
- Não agite as seringas pré-cheias de IMULDOSA, porque uma agitação forte pode danificar o medicamento. Não utilize o medicamento se este tiver sido vigorosamente agitado.

A Figura 1 ilustra uma seringa pré-cheia.

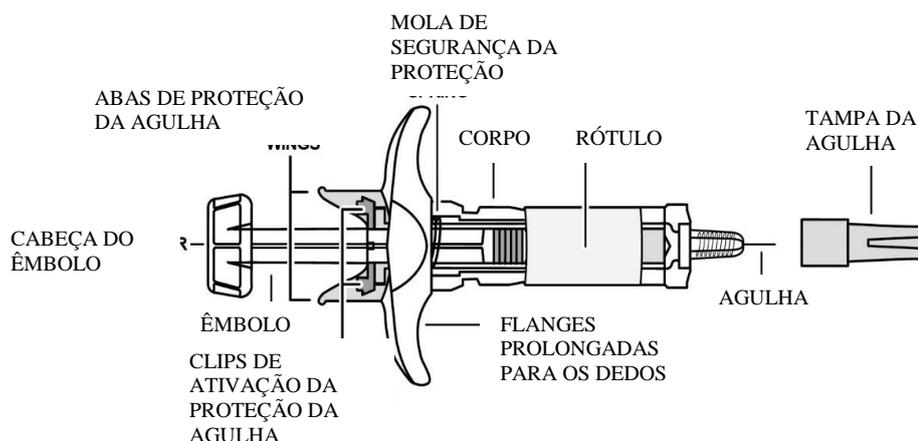


Figura 1

### 1. Confirme o número de seringas pré-cheias e prepare os materiais:

Preparação para utilização da seringa pré-cheia:

- Retire a seringa pré-cheia do frigorífico. Deixe a seringa pré-cheia em repouso fora da embalagem durante cerca de meia hora. Isto permitirá que o líquido fique a uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente). Não retire a tampa da agulha da seringa enquanto aguarda que esta atinja a temperatura ambiente.
- Segure a seringa pré-cheia pelo corpo da seringa com a tampa da agulha virada para cima.
- Não segure a seringa pela cabeça do êmbolo, pelo êmbolo, pelas abas da proteção da agulha nem pela tampa da agulha.
- Não puxe o êmbolo, em momento algum.
- Não retire a tampa da agulha da seringa pré-cheia até que lhe sejam dadas instruções para tal.
- Não toque nos *clips* de ativação da proteção da agulha (indicados na Figura 1 por um asterisco) para evitar a cobertura prematura da agulha pela aba de proteção da agulha.

Verifique a(s) seringa(s) pré-cheia(s) de modo a assegurar que:

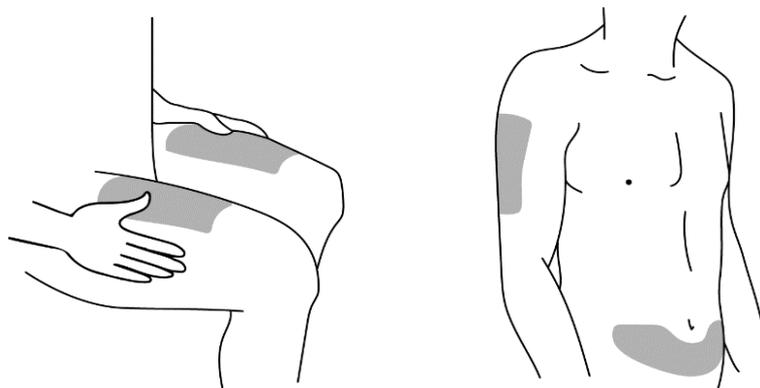
- O número de seringas pré-cheias e a dosagem estão corretos:
  - Se a sua dose é de 90 mg, irá receber uma seringa pré-cheia de 90 mg de IMULDOSA
- O medicamento é o correto.
- O prazo de validade não expirou.
- A seringa pré-cheia não está danificada.
- A solução na seringa pré-cheia é incolor a ligeiramente amarela e transparente a ligeiramente opalescente.
- A solução na seringa pré-cheia não está descolorada ou turva e que não contém nenhuma partícula estranha.
- A solução na seringa pré-cheia não está congelada.

Junte todo o material que necessita e coloque-o sobre uma superfície limpa. Este inclui toalhetes antissépticos, uma bola de algodão ou gaze, e um recipiente apropriado.

## 2. Escolha e prepare o local de injeção:

Escolha um local para a injeção (ver Figura 2):

- IMULDOSA é administrado por injeção por baixo da pele (“via subcutânea”).
- Os melhores locais para a injeção são a parte superior da coxa ou em volta da barriga (abdómen) com pelo menos 5 cm de distância do umbigo.
- Se possível, não utilize áreas da pele que mostrem sinais de psoríase.
- Se alguém o ajudar a administrar a injeção, essa pessoa também poderá escolher a parte superior dos braços como um local de injeção.



\* Áreas a cinzento são locais de injeção recomendados.

Figura 2

Prepare o local de injeção:

- Lave muito bem as suas mãos com sabão e água morna.
- Limpe a pele no local de injeção, com um toalhete antisséptico.
- **Não** toque novamente nesta área antes de administrar a injeção.

## 3. Retire a tampa da agulha (Figura 3):

- A tampa da agulha **não** deve ser retirada até que esteja pronto para injetar a dose
- Pegue na seringa pré-cheia, segure no corpo da seringa com uma mão
- Puxe a tampa da agulha na horizontal e deite-a fora. Não toque no êmbolo enquanto retira a tampa.

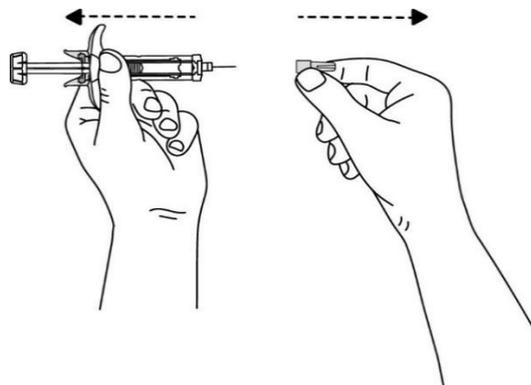


Figura 3

- Pode notar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou uma gota de líquido no final da agulha. Isto é normal e não necessita de removê-las.
- Não toque na agulha nem permita que esta toque em nenhuma superfície.
- Não utilize a seringa pré-cheia se a deixar cair sem a tampa da agulha. Se isto acontecer, contacte, por favor, o seu médico ou farmacêutico.
- Injete a dose imediatamente após ter retirado a tampa da agulha.

#### 4. Injete a dose:

- Segure a seringa pré-cheia com uma mão entre o dedo médio e o indicador e coloque o dedo polegar no topo da cabeça do êmbolo e utilize a outra mão para apertar suavemente a pele limpa entre o dedo indicador e o polegar. Não aperte firmemente.
- Não puxe o êmbolo em momento algum.
- Num movimento único e rápido, insira a agulha através da pele até ao final (ver Figura 4).

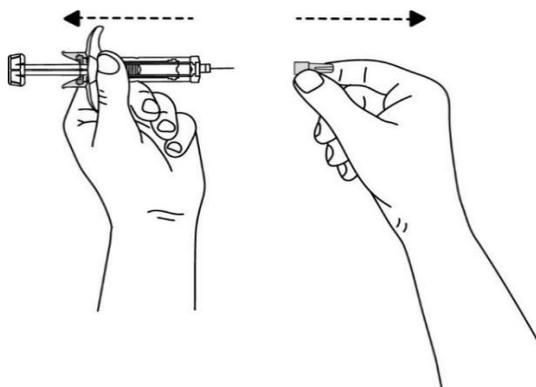


Figura 4

- Injete todo o medicamento empurrando o êmbolo, até que a cabeça do êmbolo esteja completamente entre as abas de proteção da agulha (ver Figura 5).



Figura 5

- Quando o êmbolo tiver sido empurrado até à posição máxima, continue a fazer pressão na cabeça do êmbolo, retire a agulha da pele (ver Figura 6).

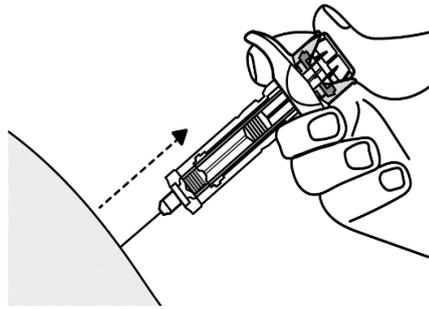


Figura 6

- Retire, lentamente, o seu polegar da cabeça do êmbolo para permitir que a seringa vazia se desloque até que toda a agulha esteja coberta pela proteção da agulha, como mostra a Figura 7.

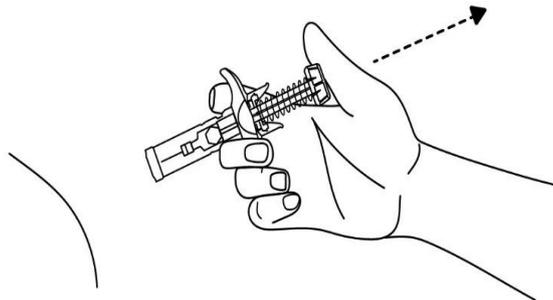


Figura 7

#### 5. Após a injeção:

- Pressione o local de injeção com um toallete antisséptico durante alguns segundos após a injeção.
- Pode existir uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal.
- Pode pressionar o local de injeção com uma bola de algodão ou gaze durante 10 segundos.
- Não esfregue a pele no local de injeção. Pode cobrir o local de injeção com uma pequena banda de adesivo, se necessário.

#### 6. Eliminação:

- As seringas usadas devem ser colocadas num recipiente resistente a perfurações, como por exemplo contentores para objetos cortantes (ver Figura 8). Para a sua segurança e saúde e para a segurança dos outros, nunca reutilize seringas. A eliminação dos contentores para objetos cortantes é efetuada de acordo com os requisitos locais.
- Toalhetes antissépticos e outros aprovisionamentos podem ser eliminados no lixo doméstico.



Figura 8

