

Medicamento já não autorizado

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

Qoyvolma 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 κ anti interleucina (IL)-12/23, totalmente humano produzido numa linhagem de células de ovário de hamster chinês (CHO) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Cada 26 ml de solução contém 10,37 mg de polissorbato 80 (E433), o que equivale a 0,40 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela pálida, e é formulada com pH de $5,7 \pm 0,2$. A osmolalidade da solução é de 230 - 270 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Doença de Crohn no adulto

Qoyvolma 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 α .

Doença de Crohn pediátrica

Qoyvolma está indicado para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg que apresentaram uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

Colite Ulcerosa

Qoyvolma está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

Qoyvolma 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 ou colite ulcerosa. Qoyvolma concentrado para solução para perfusão deve ser utilizado apenas para a dose de indução intravenosa.

Posologia

Adultos

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

O tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma 130 mg, conforme especificado na Tabela 1 (ver secção 6.6 para a preparação).

Tabela 1 Administração inicial intravenosa de Qoyvolma

Peso corporal do doente no momento da administração	Dose recomendada ^a	Número de frascos para injetáveis de Qoyvolma 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a 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 Qoyvolma solução injetável (frasco para injetáveis) e da solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia.

Idosos (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal e hepático

Ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

Doença de Crohn pediátrica (doentes com peso igual ou superior a 40 kg)

O tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma 130 mg, conforme especificado na Tabela 2 (ver secção 6.6 para a preparação).

Tabela 2 Administração inicial intravenosa de Qoyvolma

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada ^a	Número de frascos para injetáveis de Qoyvolma 130 mg
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a 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 Qoyvolma solução injetável (frasco para injetável) e da solução injetável em seringa pré-cheia.

A segurança e eficácia de ustecinumab para o tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg ou colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Qoyvolma 130 mg destina-se apenas a administração por via intravenosa. Deve ser administrado durante, pelo menos, uma hora.

Para obter instruções sobre a 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 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 Qoyvolma em doentes com infeção crónica ou historial de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com Qoyvolma, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. Qoyvolma 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 Qoyvolma. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de Qoyvolma, em doentes com historial de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um regime terapêutico adequado. Os doentes em tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma não deverá ser administrado até resolução da infeção.

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 historial 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 Qoyvolma nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com historial médico de terapêutica imunossupressora prolongada ou com historial 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 Qoyvolma 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 de ustecinumab no período pós-aprovação. 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 a 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 Qoyvolma. 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 ustecinumab. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com Qoyvolma 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 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 Qoyvolma podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

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

Terapêutica imunossupressora concomitante

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

Imunoterapia

Ustecinumab não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alergénica. Não se sabe se ustecinumab pode afetar a imunoterapia alergénica.

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. Qoyvolma 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 em doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com ustecinumab, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos nas 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

Qoyvolma contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, Qoyvolma 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 uma dieta controlada em sódio (ver secção 6.6).

Polissorbato 80

Qoyvolma contém 10,37 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,40 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Qoyvolma.

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. 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 colite ulcerosa, ou pela exposição prévia a agentes anti-TNFα em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou pela exposição prévia a medicamentos biológicos (isto é, agentes anti-TNFα e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450 (ver secção 5.2).

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de ustecinumab em associação com outros agentes imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Em estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de ustecinumab. Em estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossupressores ou 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 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a 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 Qoyvolma 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

Dados limitados da 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 Qoyvolma tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 e colite ulcerosa 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, doença de Crohn e colite ulcerosa.

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 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a ustecinumab durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram

expostos durante pelo menos 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos 5 anos.

A Tabela 3 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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 ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Lista das reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Raras: 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 Raras: Alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica Muito raras: Pneumonia em organização*
Doenças gastrointestinais	Frequentes: Diarreia, náuseas, vómitos
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes: Prurido Pouco frequentes: Psoríase pustulosa, exfoliação cutânea, acne Raras: Dermite exfoliativa, vasculite de hipersensibilidade Muito raras: Penfigóide bolhoso, lúpus eritematoso cutâneo
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Frequentes: Dorsalgia, mialgia, artralgia Muito raras: Síndrome do tipo lúpus
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Frequentes: Fadiga, eritema no local de injeção, dor no local de 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 de Crohn e colite ulcerosa, 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 nestes 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15227 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15205 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 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 = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], 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, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15165 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 e colite ulcerosa, não foram reportados acontecimentos de anafilaxia ou outras reações graves relacionadas com a perfusão após a dose única intravenosa. Nestes estudos, 2,2% 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.

Doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn

A segurança de ustecinumab foi estudada num estudo de fase 1 e num estudo de fase 3 em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave até à semana 240 e à semana 52, respetivamente. No geral, o perfil de segurança nesta coorte (n = 71) foi semelhante ao observado em estudos anteriores em adultos com doença de Crohn.

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

Qoyvolma 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 apresentadoras de antígenos ativadas, 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 e a colite ulcerosa.

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, na doença de Crohn e colite ulcerosa 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.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

Imunização

Durante a extensão a longo prazo do Estudo da Psoríase2 (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 os 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 ≥ 220 e ≤ 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 ≥ 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 corticosteróides orais, imunomoduladores, aminossalicilatos 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 resposta inadequada ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram resposta inadequada a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram resposta inadequada a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . 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 α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteróides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram resposta inadequada 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 4). A resposta e a remissão clínicas 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 4 Indução de Resposta e Remissão Clínicas 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%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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

* resposta inadequada a anti-TNF α

** resposta inadequada a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b 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 Qoyvolma solução injetável (frasco para injetáveis) e da solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta 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 5).

Tabela 5 Manutenção da Resposta e da Remissão Clínicas no estudo IM-UNITI (semana 44; 52 semanas a partir do início da dose de indução)

	Placebo*	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti- TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	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 resposta inadequada à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF α

[§] Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

^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 ≥ 220 pontos e um aumento ≥ 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, fez-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 clínicas foram geralmente mantidas até à semana 252, quer em doentes com resposta inadequada às terapêuticas com TNF, quer naqueles com resposta inadequada às terapêuticas convencionais.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidos até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

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 sub-estudo 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 (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* - IBDQ) e do questionário 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.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão por via subcutânea aleatorizado de 44 semanas (referido como UNIFI-M), o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou 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.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a receber pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um medicamento biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um medicamento biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um medicamento biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um medicamento biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência a pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência a pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 6). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve hemorragia retal ou alcançou a frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 6: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab[£] N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica [§]	31%	62% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	8%	21% ^b

[£] Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na Tabela 1.

* A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

[§] A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

[¥] Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

[†] A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

[‡] A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

[‡] A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b Significância nominal ($p < 0,001$)

^c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de Qoyvolma Solução injetável (frasco para injetáveis) e da Solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 7).

Tabela 7: Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à Semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

‡ Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significativo

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à

terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

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 ou colite ulcerosa. 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 deferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Doença de Crohn pediátrica

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em 48 doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg, numa análise interina de um estudo multicêntrico de fase 3 (UNITI-Jr) em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave (definida como uma pontuação do *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI] > 30) até às 52 semanas de tratamento (8 semanas de indução e 44 semanas de tratamento de manutenção). Os doentes incluídos no estudo não tinham respondido adequadamente ou não tinham tolerado a terapêutica biológica anterior ou a terapêutica convencional para a doença de Crohn. O estudo incluiu um tratamento de indução em regime aberto com uma dose intravenosa única de ustecinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver secção 4.2), seguido de um regime de manutenção subcutâneo aleatorizado em dupla ocultação de 90 mg de ustecinumab administrado em intervalos de 8 semanas ou em intervalos de 12 semanas.

Resultados de eficácia

O objetivo primário do estudo foi a remissão clínica à semana 8 de indução (definida como uma pontuação de PCDAI ≤ 10). A proporção de doentes que atingiu a remissão clínica foi de 52,1% (25/48) e é comparável à observada nos estudos de fase 3 com ustecinumab em adultos.

A resposta clínica foi observada logo a partir da semana 3. A proporção de doentes com resposta clínica na semana 8 (definida como uma redução da pontuação de PCDAI $> 12,5$ pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30) foi de 93,8% (45/48).

A Tabela 8 apresenta as análises dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção.

Tabela 8 Resumo dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção

	90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas N = 25	Número total de doentes N = 48
Remissão clínica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica livre de corticosteroides §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica para doentes que estavam em remissão clínica na semana 8 de indução *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Resposta clínica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Resposta endoscópica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A remissão clínica é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos.

§ A remissão livre de corticosteroides é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos e não receber corticosteroides durante, pelo menos, 90 dias antes da Semana M-44.

† A resposta clínica é definida como uma redução da pontuação de PCDAI $\geq 12,5$ pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30.

£ A resposta endoscópica é definida como uma redução na pontuação SES-CD de $\geq 50\%$ ou pontuação SES-CD ≤ 2 , em doentes com uma pontuação SES-CD inicial de ≥ 3 .

Ajuste de frequência de administração

Os doentes que entraram no regime de manutenção e tiveram perda de resposta (LOR) com base na pontuação PCDAI foram elegíveis para ajuste de dose. Os doentes foram mudados ou do tratamento a cada 12 semanas para a cada 8 semanas ou ficaram no tratamento a cada 8 semanas (*sham adjustment*). Dois doentes foram ajustados para o intervalo de dose mais curto. Destes doentes, 100% (2/2) atingiu remissão clínica 8 semanas após o ajuste de dose.

O perfil de segurança do regime de dose de indução nos dois regimes de dose de manutenção na população pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg é comparável com aquele estabelecido na doença de Crohn da população adulta (ver Secção 4.8).

Biomarcadores inflamatórios séricos e fecais

A alteração média em relação aos valores iniciais na semana 44 de manutenção nas concentrações de proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal foi de -11,17 mg/ (24,159) e -538,2 mg/kg (1271,33), respetivamente.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

As pontuações totais do IMPACT-III e de todos os subdomínios (sintomas intestinais, sintomas sistémicos relacionados com a fadiga e bem-estar) demonstraram melhorias clinicamente significativas após 52 semanas.

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 e 127,0 µg/ml em doentes com colite ulcerosa.

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 ou colite ulcerosa, 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 afeção hepática. Não foram realizados estudos específicos com ustecinumab por via intravenosa em doentes idosos ou pediátricos com peso inferior a 40 kg.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos contra o 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 resposta inadequada 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).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNT01275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou

midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (ver secção 4.5).

População pediátrica

As concentrações séricas de ustecinumab em doentes com doença de Crohn pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg, tratados com a dose recomendada baseada no peso, foram geralmente comparáveis às observadas na população adulta com doença de Crohn tratada com a dose de adulto com base no peso.

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
Monocloridrato 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. Qoyvolma apenas pode ser diluído com uma solução de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Qoyvolma não deve ser administrado concomitantemente na mesma linha intravenosa com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos

Não congelar.

Os frascos para injetáveis individuais podem ser conservados à temperatura ambiente até 25 °C, por um período único máximo até 31 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data quando o frasco para injetáveis é removido pela primeira vez do frigorífico no espaço para o efeito, presente na embalagem. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí

conservado até ao prazo de validade original. Eliminar o frasco para injetáveis se este não foi utilizado dentro de 31 dias, quando conservado à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer mais cedo.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas em condições de refrigeração ou à temperatura ambiente até 25 °C. Sob o ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição evite o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, a duração e as condições de conservação são da responsabilidade do utilizador.

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.

Se necessário, os frascos para injetáveis individuais podem ser conservados à temperatura ambiente até 25 °C (ver secção 6.3).

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. Qoyvolma está disponível numa embalagem com 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução no frasco para injetáveis de Qoyvolma 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 transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela pálida. O medicamento não deve ser utilizado se a solução apresentar descoloração ou turvação, ou se estiverem presentes pequenas partículas estranhas.

Diluição

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

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de Qoyvolma necessários com base no peso do doente (ver secção 4.2, Tabela 1). Cada frasco para injetáveis de 26 ml de Qoyvolma contém 130 mg de ustecinumab. Utilizar apenas frascos para injetáveis de Qoyvolma 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 Qoyvolma a ser adicionado. (rejeite 26 ml de cloreto de sódio por cada frasco para injetáveis de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 quarenta e oito 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.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

EU/1/25/1925/003

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

Data da primeira autorização: 02 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://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

Qoyvolma 45 mg solução injetável
Qoyvolma 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia
Qoyvolma 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Qoyvolma 45 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis de 0,5 ml contém 45 mg de ustecinumab.

Qoyvolma 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

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

Qoyvolma 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 ovário de hamster chinês (CHO) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Qoyvolma contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Qoyvolma 45 mg solução injetável

Solução injetável.

Qoyvolma 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável.

Qoyvolma 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

Solução injetável.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarela pálida, e é formulada com pH de $5,7 \pm 0,2$. A osmolalidade da solução é de 275 - 355 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

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

Psoríase em placas pediátrica

Qoyvolma 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 sistêmicas ou fototerapias (ver secção 5.1).

Artrite psoriática (AP)

Qoyvolma, isoladamente ou em associação com MTX, é indicado no tratamento da artrite psoriática ativa em doentes adultos quando a resposta terapêutica a medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs* - DMARDs) não biológicos tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Doença de Crohn no adulto

Qoyvolma 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 α .

Doença de Crohn pediátrica

Qoyvolma está indicado para o tratamento de doença de Crohn ativa moderada a grave em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg que apresentaram uma resposta inadequada ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou biológica.

Colite Ulcerosa

Qoyvolma está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Psoríase em placas

A posologia recomendada de Qoyvolma 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 4).

Artrite psoriática (AP)

A posologia recomendada de Qoyvolma 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 (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal e hepático

Ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas 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 Qoyvolma com base no peso corporal é apresentada na tabela abaixo (Tabela 1 e 2). Qoyvolma deve ser administrado por via subcutânea nas Semanas 0 e 4, e posteriormente a cada 12 semanas.

Tabela 1 Dose recomendada de Qoyvolma para a psoríase pediátrica

Peso corporal no momento da administração	Dose recomendada
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 kg a ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular o volume de injeção (ml) para doentes < 60 kg, utilizar a seguinte fórmula: peso corporal (kg) x 0,0083 (ml/kg) ou consultar Tabela 2. O volume calculado deve ser arredondado para o 0,01 ml mais próximo e administrado utilizando uma seringa graduada de 1 ml. Está disponível um frasco para injetáveis de 45 mg para doentes pediátricos que necessitem de receber menos do que a dose total de 45 mg.

Tabela 2 Volumes de injeção de Qoyvolma para doentes com psoríase pediátrica < 60 kg

Peso corporal no momento da administração (kg)	Dose (mg)	Volume de injeção (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19

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

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

Adultos

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

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

A primeira administração subcutânea de 90 mg de Qoyvolma 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 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 Qoyvolma. Nos doentes que responderam ao tratamento com Qoyvolma, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

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

Idosos (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal e hepático

Ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

Doença de Crohn pediátrica (doentes com peso igual ou superior a 40 kg)

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

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

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 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 o ajuste da dose.

O tratamento com imunomoduladores, compostos de 5-ácido aminossalicílico (5-ASA), antibióticos e/ou corticosteroides pode continuar durante o tratamento com Qoyvolma. Nos doentes que responderam ao tratamento com Qoyvolma, estes medicamentos podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

A segurança e eficácia de ustecinumab no tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg e colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Qoyvolma 45 mg em frascos para injetáveis ou 45 mg e 90 mg em seringas pré-cheias destina-se apenas a administração por via subcutânea. Se possível, as áreas da pele com lesões de psoríase devem ser evitadas como locais de injeção.

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde podem injetar Qoyvolma 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 Qoyvolma de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

Para instruções 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. Infecção 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 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 Qoyvolma em doentes com infeção crónica ou historial de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com Qoyvolma, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. Qoyvolma 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 Qoyvolma. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de Qoyvolma, em doentes com historial de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um regime terapêutico adequado. Os doentes em tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 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 historial 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 Qoyvolma nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com historial médico de terapêutica imunossupressora prolongada ou com historial 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 Qoyvolma 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 de ustecinumab no período pós-aprovação. 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 a 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 Qoyvolma. 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 ustecinumab. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

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

Terapêutica imunossupressora concomitante

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

Imunoterapia

Ustecinumab não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alergénica. Não se sabe se ustecinumab pode afetar a imunoterapia alergénica.

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. Qoyvolma 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 em doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com ustecinumab, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos nas 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.

Polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações

alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Qoyvolma.

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.

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 colite ulcerosa, ou exposição prévia a agentes anti-TNF em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou por exposição prévia a medicamentos biológicos (isto é, agentes anti-TNF α e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase I em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450 (ver secção 5.2).

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de ustecinumab em associação com outros agentes imunossupressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Em estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de ustecinumab. Em estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, o uso concomitante de imunossupressores 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 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a 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 Qoyvolma 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

Dados limitados da 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 Qoyvolma tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 ($\geq 5\%$) nas fases controladas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa 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, doença de Crohn e colite ulcerosa.

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 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a ustecinumab durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram expostos durante pelo menos 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos, 5 anos.

A Tabela 3 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3 Lista das reações adversas

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Raros: 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 pustulosa, exfoliação cutânea, acne Raros: Dermate 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 de 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 de Crohn e colite ulcerosa, 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 nestes 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa representando 15 227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 1,0 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções

graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15 227 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 205 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15 205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 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 = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], 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, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15165 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.

Doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn

A segurança de ustecinumab foi estudada num estudo de fase 1 e num estudo de fase 3 em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave até à semana 240 e à semana 52, respetivamente. No geral, o perfil de segurança nesta coorte (n = 71) foi semelhante ao observado em estudos anteriores em adultos com doença de Crohn.

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

Qoyvolma 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 apresentadoras de antígenos ativadas, 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 e a colite ulcerosa.

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 e a colite ulcerosa 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.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

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 os 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 contraindicação, 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 contraindicação 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 ustecinumab 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 (*Body Surface Area* - BSA) ≥ 20 , e uma mediana do Índice Dermatológico de Qualidade de Vida (*Dermatology Life Quality Index* - 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 4 e 5).

Tabela 4 **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
Estudo da Psoríase 1					
Número de doentes aleatorizados	255	255	256	250	243
N.º de respostas PASI 50 (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de doentes ≤ 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%)
Estudo da Psoríase 2					
Número de doentes aleatorizados	410	409	411	397	400
N.º de respostas PASI 50 (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	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%)

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

^b PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 5 **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%) ^a
N.º de respostas PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
N.º de respostas PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
N.º de PGA (%) mínima ou ausente	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a

	Estudo da Psoríase 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg duas vezes por semana)	Ustekinumab 2 doses (Semana 0 e Semana 4)	
		45 mg	90 mg
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%)

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

^b 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 $\geq 50\%$ 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 ≥ 5 articulações tumefactas e ≥ 5 articulações dolorosas), apesar da terapêutica com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos anti-reumáticos modificadores da doença (*Disease Modifying Antirheumatic Drugs* - 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 reumatóides (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 (≤ 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) α . 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 α 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 6.

Tabela 6 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
Nº de doentes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Nº de doentes com BSA $\geq 3\%$^d</i>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Nº de doentes com ≤ 100 kg	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 $\geq 3\%$^d</i>	105	105	111	54	58	57
Resposta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nº de doentes com > 100 kg	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 $\geq 3\%$^d</i>	41	40	38	26	22	24
Resposta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d 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 α 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 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 apresentação dos 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 ≥ 12 , PGA ≥ 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 a 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 7).

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 7).

Tabela 7 **Resumo dos objetivos primários e secundários na Semana 12 e Semana 52**

Estudo da Psoríase Pediátrica (CADMUS) (12-17 anos)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Doentes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA ausente (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Respondedores PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Respondedores PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Respondedores PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI de 0 ou 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)

Estudo da Psoríase Pediátrica (CADMUS) (12-17 anos)			
	Semana 12		Semana 52
	Placebo	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
PedsQL			
Alteração desde o valor basal Média (DP) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b 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.

^c p = 0,002

^d PedsQL: *PedsQL Total Scale Score* é uma medida da qualidade de vida relacionada com a saúde geral desenvolvida para utilização em crianças e populações adolescentes. Para o grupo placebo na Semana 12, N = 36

^e 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 ≥ 12, PGA ≥ 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 8).

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 8).

Tabela 8 Resumo dos objetivos primários e secundários na semana 12 e semana 52

Estudo da psoríase pediátrica (CADMUS Jr.) (6-11 anos)		
	Semana 12	Semana 52
	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N(%)	N(%)
Doentes aleatorizados	44	41

Estudo da psoríase pediátrica (CADMUS Jr.) (6-11 anos)		
	Semana 12	Semana 52
	Dose recomendada de Ustecinumab	Dose recomendada de Ustecinumab
	N(%)	N(%)
PGA		
PGA ausente (0) ou mínimo (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA ausente (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
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%)
CDLQI^a		
Doentes com CDLQI > 1 no nível basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a 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 ≥ 220 e ≤ 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 ≥ 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 Qoyvolma 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 resposta inadequada ou foram intolerantes à terapêutica prévia anti-TNF α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram resposta inadequada a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram resposta inadequada a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . 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 α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado resposta inadequada a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteroides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α anteriormente mas não apresentaram resposta inadequada 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 9). 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 9 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%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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

* resposta inadequada a anti-TNF α

** resposta inadequada a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b 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 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 10).

Tabela 10 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 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 [†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti- TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	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 resposta inadequada à terapêutica convencional mas não à terapêutica com anti-TNF α

[§] Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

^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 ≥ 220 pontos e um aumento ≥ 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 resposta inadequada às terapêuticas com TNF, quer naqueles com resposta inadequada 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 (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire IBDQ) e do questionário 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.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (referido como UNIFI-M) por via subcutânea, de 44 semanas o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou 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.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a tomar pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um medicamento biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um medicamento biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um medicamento biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um medicamento biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 11). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve hemorragia retal ou alcançou frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 11: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab^f N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica ^g	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica^h	31%	62% ^a

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	8%	21% ^b

[‡] Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na Tabela 1.

^{*} A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

[§] A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

[‡] Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

[†] A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

[‡] A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

[‡] A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b Significância nominal ($p < 0,001$)

^c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de Qoyvolma Solução injetável (frasco para injetáveis) e da Solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 12).

Tabela 12: Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^e
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

‡ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

‡ Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significativo

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não a terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidas até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores

reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

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 ou colite ulcerosa 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 apresentação dos resultados dos estudos com ustecinumab em um ou mais subgrupos da população pediátrica na doença de Crohn e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Doença de Crohn pediátrica

A eficácia e segurança do ustecinumab foram avaliadas em 48 doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg, numa análise interina de um estudo multicêntrico de fase 3 (UNITI-Jr) em doentes pediátricos com doença de Crohn ativa moderada a grave (definida como uma pontuação do *Paediatric Crohn's Disease Activity Index* [PCDAI] > 30) até às 52 semanas de tratamento (8 semanas de indução e 44 semanas de tratamento de manutenção). Os doentes incluídos no estudo não tinham respondido adequadamente ou não tinham tolerado a terapêutica biológica anterior ou a terapêutica convencional para a doença de Crohn. O estudo incluiu um tratamento de indução em regime aberto com uma dose intravenosa única de ustecinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (ver secção 4.2), seguido de um regime de manutenção subcutâneo aleatorizado em dupla ocultação de 90 mg de ustecinumab administrado em intervalos de 8 semanas ou em intervalos de 12 semanas.

Resultados de eficácia

O objetivo primário do estudo foi a remissão clínica à semana 8 de indução (definida como uma pontuação de PCDAI ≤ 10). A proporção de doentes que atingiu a remissão clínica foi de 52,1% (25/48) e é comparável à observada nos estudos de fase 3 com ustecinumab em adultos.

A resposta clínica foi observada logo a partir da semana 3. A proporção de doentes com resposta clínica na semana 8 (definida como uma redução da pontuação de PCDAI > 12,5 pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30) foi de 93,8% (45/48).

A Tabela 13 apresenta as análises dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção.

Tabela 13 Resumo dos objetivos secundários até à semana 44 de manutenção

	90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas N = 23	90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas N = 25	Número total de doentes N = 48
Remissão clínica *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica livre de corticosteroides §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remissão clínica para doentes que estavam em remissão clínica na semana 8 de indução *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Resposta clínica †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Resposta endoscópica £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A remissão clínica é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos.

§ A remissão livre de corticosteroides é definida como pontuação de PCDAI ≤ 10 pontos e não receber corticosteroides durante, pelo menos, 90 dias antes da Semana M-44.

† A resposta clínica é definida como uma redução da pontuação de PCDAI $\geq 12,5$ pontos em relação aos valores iniciais, com uma pontuação total de PCDAI não superior a 30.

£ A resposta endoscópica é definida como uma redução na pontuação SES-CD de $\geq 50\%$ ou pontuação SES-CD ≤ 2 , em doentes com uma pontuação SES-CD inicial de ≥ 3 .

Ajuste de frequência de administração

Os doentes que entraram no regime de manutenção e tiveram perda de resposta (LOR) com base na pontuação PCDAI foram elegíveis para ajuste de dose. Os doentes foram mudados ou do tratamento a cada 12 semanas para a cada 8 semanas ou ficaram no tratamento a cada 8 semanas (*sham adjustment*). Dois doentes foram ajustados para o intervalo de dose mais curto. Destes doentes, 100% (2/2) atingiu a remissão clínica 8 semanas após o ajuste de dose.

O perfil de segurança do regime de dose de indução nos dois regimes de dose de manutenção na população pediátrica com peso igual ou superior a 40 kg é comparável com aquele estabelecido na doença de Crohn da população adulta (ver Secção 4.8).

Biomarcadores inflamatórios séricos e fecais

A alteração média em relação aos valores iniciais na semana 44 de manutenção nas concentrações de proteína C reativa (PCR) e calprotectina fecal foi de -11,17 mg/ (24,159) e -538,2 mg/kg (1271,33), respetivamente.

Qualidade de vida relacionada com a saúde

As pontuações totais do IMPACT-III e de todos os subdomínios (sintomas intestinais, sintomas sistémicos relacionados com a fadiga e bem-estar) demonstraram melhorias clinicamente significativas após 52 semanas.

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 ou colite ulcerosa 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 e colite ulcerosa, 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. Em doentes com colite ulcerosa, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 2,69 µg/ml e 3,09 µg/ml e entre 0,92 µg/ml e 1,19 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas. Os níveis mínimos de ustecinumab no estado estacionário resultantes de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação com os níveis mínimos no estado estacionário resultantes de 90 mg em intervalos de 12 semanas.

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 caráter confirmatório, obtiveram-se resultados semelhantes utilizando dados de doentes com artrite psoriática.

Ajuste da frequência de dose

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, 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. Na colite ulcerosa, as simulações baseadas num modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas seria previsto resultar num aumento das concentrações mínimas de ustecinumab no estado estacionário em 3 vezes. Adicionalmente, com base em dados de ensaios clínicos em doentes com colite ulcerosa, foi estabelecida uma relação positiva de exposição-resposta entre as concentrações mínimas, a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.

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 e colite ulcerosa asiáticos e não asiáticos.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, a variabilidade da depuração do ustecinumab foi afetada pelo peso corporal, nível sérico de albumina, sexo, e estado de anticorpos contra o 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 resposta inadequada ao antagonista do TNF, raça (asiático versus não-asiático). O impacto destas covariáveis situou-se dentro de $\pm 20\%$ do valor normal μ 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.

A biodisponibilidade de ustecinumab foi comparável após a administração por seringa ou caneta pré-cheia.

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.

As concentrações séricas no estado estacionário em doentes pediátricos com doença de Crohn com peso igual ou superior a 40 kg foram comparáveis às observadas na população adulta com doença de Crohn.

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).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNTO1275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (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
Monocloridrato 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

Qoyvolma 45 mg solução injetável

2 anos

Os frascos para injetáveis individuais podem ser conservados à temperatura ambiente até 30 °C, por um período único máximo até 15 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data em que o frasco para injetáveis é removido pela primeira vez do frigorífico e a data de

eliminação no espaço para o efeito, presente na embalagem. A data de eliminação não pode exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando um frasco para injetáveis é conservado à temperatura ambiente (até 30 °C), este não deve voltar de novo ao frigorífico. Eliminar o frasco para injetáveis se este não foi utilizado dentro de 15 dias, quando conservado à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, consoante aquele que ocorrer primeiro.

Qoyvolma 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

4 anos

Qoyvolma 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

4 anos

As seringas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C, por um período único máximo até 31 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 no espaço para o efeito, presente na embalagem. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Eliminar a seringa se esta não foi utilizada dentro de 31 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 o frasco para injetáveis ou 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 25 °C, e os frascos para injetáveis individuais podem ser conservados à temperatura ambiente até 30 °C (ver secção 6.3) .

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Qoyvolma 45 mg solução injetável

0,5 ml de solução num frasco para injetáveis de vidro tipo I de 3 ml, fechado com uma rolha de borracha butílica revestida.

Qoyvolma 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 hipodérmica incorporada de aço inoxidável, e uma proteção da agulha flexível em borracha de estireno-butadieno. A seringa está equipada com um sistema de segurança que protege automaticamente a agulha após a administração da dose.

Qoyvolma 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de 1 ml, de vidro tipo I, com uma agulha hipodérmica incorporada de aço inoxidável, e uma proteção da agulha flexível em borracha de estireno-butadieno. A seringa está equipada com um sistema de segurança que protege automaticamente a agulha após a administração da dose.

Qoyvolma está disponível numa embalagem com 1 frasco para injetáveis ou numa embalagem com 1 seringa pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução no frasco para injetáveis ou na seringa pré-cheia de Qoyvolma 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 transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela pálida e pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. 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, Qoyvolma deve estar à temperatura ambiente para a injeção (aproximadamente meia-hora). São fornecidas no folheto informativo instruções detalhadas para a administração.

Qoyvolma não contém conservantes, pelo que qualquer medicamento não utilizado que permaneça no frasco para injetáveis ou na seringa não deve ser utilizado. Qoyvolma é fornecido num frasco para injetáveis estéril de administração única ou numa seringa pré-cheia estéril de administração única. A seringa, a agulha e o frasco para injetáveis nunca devem ser reutilizados. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Ao usar o frasco para injetáveis de dose única, recomenda-se uma seringa de 1 ml com agulha de calibre 27, de 0,5 polegadas (13 mm).

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Qoyvolma 45 mg solução injetável

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg solução injetável em seringa pré-cheia

EU/1/25/1925/002

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

Data da primeira autorização: 02 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://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

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

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

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Cada caneta 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 ovário de hamster chinês (CHO) utilizando a tecnologia de DNA recombinante.

Excipientes com efeito conhecido

Qoyvolma contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável.

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

Solução injetável.

A solução é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarela pálida, e é formulada com pH de $5,7 \pm 0,2$. A osmolalidade da solução é de 275 - 355 mmol/kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Psoríase em placas

Qoyvolma está indicado no tratamento da psoríase em placas, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato (MTX) ou PUVA (psoraleno e radiação ultravioleta A) (ver secção 5.1).

Artrite psoriática (AP)

Qoyvolma, em monoterapia ou em associação com **MTX**, está indicado no tratamento da **artrite psoriática ativa** em doentes adultos quando a resposta a terapêuticas anteriores com **fármacos antirreumáticos modificadores da doença (FARMD) não biológicos** tenha sido inadequada (ver secção 5.1).

Doença de Crohn

Qoyvolma está 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 α .

Colite Ulcerosa

Qoyvolma está indicado para o tratamento de doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave que apresentaram uma resposta inadequada, deixaram de responder ou demonstraram ser intolerantes à terapêutica convencional ou a um biológica.

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

Psoríase em placas

A posologia recomendada de Qoyvolma 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 4).

Artrite psoriática (AP)

A posologia recomendada de Qoyvolma 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 (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal e hepático

Ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas 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. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos. Ver secção 4.2 do RCM da seringa pré-cheia para obter a posologia e o modo de administração em doentes pediátricos com idade igual ou superior a 6 anos com psoríase.

Doença de Crohn e Colite Ulcerosa

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

A primeira administração subcutânea de 90 mg de Qoyvolma 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 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 Qoyvolma. Nos doentes que responderam ao tratamento com Qoyvolma, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com os cuidados de referência.

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

Idosos (≥ 65 anos)

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

Compromisso renal e hepático

Ustecinumab não foi estudado nestas populações de doentes. Não podem ser efetuadas quaisquer recomendações posológicas.

População pediátrica

A segurança e eficácia de ustecinumab para o tratamento da doença de Crohn em doentes pediátricos com peso inferior a 40 kg e colite ulcerosa em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos. Ver a posologia e o modo de administração em doentes pediátricos com peso igual ou superior a 40 kg com doença de Crohn na secção 4.2 do RCM do Concentrado para solução para perfusão e da seringa pré-cheia.

Modo de administração

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

Após treino apropriado sobre a técnica de injeção subcutânea, os doentes ou os seus prestadores de cuidados de saúde podem injetar Qoyvolma 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 Qoyvolma de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo. As instruções completas para a administração encontram-se no folheto informativo.

Para instruções 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. Infecção 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 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 Qoyvolma em doentes com infeção crónica ou historial de infeção recorrente (ver secção 4.3).

Antes de iniciar o tratamento com Qoyvolma, os doentes devem ser avaliados em relação a infeção por tuberculose. Qoyvolma 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 Qoyvolma. Também deve ser considerada terapêutica antituberculosa antes do início da administração de Qoyvolma, em doentes com historial de tuberculose latente ou ativa, nos quais não é possível confirmar um regime terapêutico adequado. Os doentes em tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma não deverá ser administrado até resolução da infeção.

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 historial 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 Qoyvolma nestes doentes.

Todos os doentes, particularmente aqueles com mais de 60 anos de idade, doentes com historial médico de terapêutica imunossupressora prolongada ou com historial 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 Qoyvolma 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 de ustecinumab no período pós-aprovação. 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 a ustecinumab. Os fatores de risco de doença cardiovascular devem ser avaliados regularmente durante o tratamento com Qoyvolma.

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 Qoyvolma. 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 ustecinumab. Antes da administração de vacinas de vírus vivos ou de bactérias vivas, o tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma podem receber vacinas inativas ou não-vivas concomitantemente.

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

Terapêutica imunossupressora concomitante

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

Imunoterapia

Ustecinumab não foi estudado em doentes que tenham sido submetidos a imunoterapia alergénica. Não se sabe se ustecinumab pode afetar a imunoterapia alergénica.

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. Qoyvolma 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 em doentes com idade igual ou superior a 65 anos a receber tratamento com ustecinumab, em comparação com doentes mais jovens em estudos clínicos nas 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.

Polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ou 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

As vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente com Qoyvolma.

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.

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 colite ulcerosa, ou exposição prévia a agentes anti-TNF em doentes com artrite psoriática ou doença de Crohn ou por exposição prévia a medicamentos biológicos (isto é, agentes anti-TNFα e/ou vedolizumab) em doentes com colite ulcerosa.

Os resultados de um estudo *in vitro* e de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa não sugerem a necessidade de um ajustamento de dose em doentes que estão a receber concomitantemente substratos do CYP450 (ver secção 5.2).

Em estudos na psoríase, a segurança e a eficácia de ustecinumab em associação com outros agentes imunossuppressores, incluindo medicamentos biológicos ou fototerapia, não foram avaliadas. Em estudos na artrite psoriática, a associação com o MTX não pareceu influenciar a segurança e a eficácia de ustecinumab. Em estudos na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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 métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

Gravidez

Dados recolhidos de forma prospetiva de um número moderado de gravidezes após exposição a 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 Qoyvolma 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

Dados limitados da 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 Qoyvolma tem que ser tomada tendo em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica com Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 e colite ulcerosa 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, doença de Crohn e colite ulcerosa.

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 6710 doentes (4135 com psoríase e/ou artrite psoriática, 1749 com doença de Crohn e 826 doentes com colite ulcerosa). Isto inclui exposição a ustecinumab durante as fases controladas e não controladas dos estudos clínicos em doentes com psoríase, artrite psoriática, doença de Crohn e colite ulcerosa durante, pelo menos, 6 meses (4577 doentes) ou, pelo menos, 1 ano (3648 doentes). Um total de 2194 doentes com psoríase, doença de Crohn ou colite ulcerosa foram expostos durante, pelo menos, 4 anos enquanto 1148 doentes com psoríase ou doença de Crohn foram expostos durante, pelo menos, 5 anos.

A Tabela 1 apresenta uma lista das reações adversas dos estudos clínicos na psoríase em adultos, na artrite psoriática, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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 $< 1/100$), Raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$), Muito raras ($< 1/10\,000$), desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 1 **Lista das reações adversas**

Classe de Sistemas de Órgãos	Frequência: Reação adversa
Infeções e infestações	Frequentes: Infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite Pouco frequentes: Celulite, infeções dentárias, herpes zoster, infecção do trato respiratório inferior, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal
Doenças do sistema imunitário	Pouco frequentes: Reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária) Raros: 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 pustulosa, 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 de 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 de Crohn e colite ulcerosa, 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 nestes 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa representando 15 227 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. A taxa de infeção foi de 0,85 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab, e a taxa de infeções graves foi de 0,02 por doente-ano de seguimento nos doentes tratados com ustecinumab (289 infeções graves em 15 227 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, 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, na doença de Crohn e colite ulcerosa, representando 15 205 doente-anos de exposição a ustecinumab em 6710 doentes, a mediana de seguimento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para estudos na doença psoriática, 0,6 anos para estudos na doença de Crohn e 2,3 anos para estudos na colite ulcerosa. Foram relatados casos de doenças malignas excluindo cancro de pele não melanoma em 76 doentes em 15 205 doente-anos de seguimento (incidência de 0,50 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 = 0,94 [intervalo de confiança de 95%: 0,73, 1,18], 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, melanoma, colo-retal e mama. A incidência do cancro de pele não melanoma foi 0,46 por 100 doente-anos de seguimento para doentes tratados com ustecinumab (69 doentes em 15 165 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).

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

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 e a colite ulcerosa.

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 e a colite ulcerosa 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.

Nos doentes com colite ulcerosa, o tratamento com ustecinumab resultou numa diminuição dos marcadores inflamatórios, incluindo a PCR e a calprotectina fecal durante a fase de indução, que foram mantidos ao longo da fase de manutenção e extensão do estudo até à semana 200.

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 contraindicação, 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 contraindicação 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 QOYVOLMA 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) ≥ 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 2 e 3).

Tabela 2 **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
Estudo da Psoríase 1					
Número de doentes aleatorizados	255	255	256	250	243
N.º de respostas PASI 50 (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Número de doentes ≤ 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%)
Estudo da Psoríase 2					

Número de doentes aleatorizados	410	409	411	397	400
N.º de respostas PASI 50 (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
N.º de respostas PASI 75 (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
N.º de respostas PASI 90 (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
N.º de PGA ^b (%) mínima ou ausente	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	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%)

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

^b PGA = Avaliação global efetuada pelo médico

Tabela 3 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%) ^a
N.º de respostas PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
N.º de respostas PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
N.º de PGA (%) mínima ou ausente	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
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%)

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

^b 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 ≥ 5 articulações tumefactas e ≥ 5 articulações dolorosas), apesar da terapêutica com medicamentos anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e da terapêutica com medicamentos anti-reumáticos 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 reumatóides (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 (≤ 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 4.

Tabela 4 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
Nº de doentes aleatorizados	206	205	204	104	103	105
Resposta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Resposta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Resposta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Nº de doentes com BSA $\geq 3\%$^d</i>	146	145	149	80	80	81
Resposta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Resposta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Respostas combinadas PASI 75 e ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Nº de doentes com ≤ 100 kg	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 $\geq 3\%$^d</i>	105	105	111	54	58	57

PASI 75 response, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nº de doentes com > 100 kg	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> <i>≥ 3%^d</i>	41	40	38	26	22	24
Resposta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Número de doentes com psoríase cutânea com envolvimento ≥ 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 = 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 Estudo 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 ± DP da pontuação foi de 0,97 ± 3,85 no grupo placebo, em comparação com 0,40 ± 2,11 e 0,39 ± 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 ≥ 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. A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica com psoríase e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

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 ≥ 220 e ≤ 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 ≥ 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 corticosteróides 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 QOYVOLMA 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 α . Aproximadamente 48% dos doentes apresentaram falência a 1 terapêutica prévia anti-TNF α e 52% apresentaram falência a 2 ou 3 terapêuticas prévias anti-TNF α . 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 α .

Os doentes no estudo UNITI-2 tinham apresentado falência a, pelo menos, uma terapêutica convencional, incluindo corticosteróides ou imunomoduladores, e não tinham sido submetidos a uma terapêutica anti-TNF α anteriormente (68,6%) ou tinham recebido terapêutica anti-TNF α 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 5). 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 5: 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%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Resposta clínica (100 pontos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Resposta com 70 pontos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

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 α

** Falências a terapêutica convencional

^a p < 0,001

^b 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 6).

Tabela 6: 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 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas N = 128 [†]	90 mg de ustecinumab em intervalos de 12 semanas N = 129 [†]
Remissão clínica	36%	53% ^a	49% ^b
Resposta clínica	44%	59% ^b	58% ^b
Remissão clínica livre de corticosteroides	30%	47% ^a	43% ^c
Remissão clínica nos doentes:			
em remissão no início da terapêutica de manutenção	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
que entraram do estudo CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
que não tinham terapêutica anterior anti-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
que entraram do estudo CRD3001 [§]	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 α

§ Doentes que são refratários/intolerantes à terapêutica anti-TNF α

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 ≥ 220 pontos e um aumento ≥ 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.

Colite Ulcerosa

A segurança e a eficácia do ustecinumab foram avaliadas em dois estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, multicêntricos, em doentes adultos com colite ulcerosa ativa moderada a grave ((pontuação Mayo entre 6 e 12; sub-pontuação endoscópica ≥ 2). O programa de desenvolvimento clínico consistiu num estudo de indução intravenosa (denominado UNIFI-I) com tratamento de até 16 semanas, seguido de um estudo de manutenção de remissão aleatorizado (referido como UNIFI-M) por via subcutânea, de 44 semanas o que representa pelo menos 52 semanas de terapêutica.

Os resultados da eficácia apresentados para UNIFI-I e UNIFI-M basearam-se na revisão central de endoscopias.

O estudo UNIFI-I incluiu 961 doentes. O objetivo primário do estudo de indução foi a proporção de indivíduos em remissão clínica à semana 8. Os doentes foram aleatorizados para receber uma administração intravenosa única ou 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.

Foram permitidas doses concomitantes de corticosteroides orais, imunomoduladores e aminosalicilatos e 90% dos doentes continuaram a tomar pelo menos um destes medicamentos. Os doentes incluídos tinham que apresentar falência à terapêutica convencional (corticosteroides ou imunomoduladores) ou pelo menos a um biológico (um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab). 49% dos doentes apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico (dos quais 94%, não tinham sido submetidos a uma terapêutica com um biológico). 51% dos doentes apresentaram falência ou intolerância a um biológico. Aproximadamente 50% dos doentes apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica prévia com anti-TNF α (dos quais 48% eram não respondedores primários) e 17% apresentaram falência com pelo menos 1 terapêutica anti-TNF α e vedolizumab.

No estudo UNIFI-I, uma proporção significativamente maior de doentes encontrava-se em remissão clínica no grupo tratado com ustecinumab em comparação com o placebo na semana 8 (Tabela 7). Logo na semana 2, na visita inicial programada do estudo, e em cada visita posterior, uma proporção maior de doentes com ustecinumab não teve sangramento retal ou alcançou frequência normal de defecação em comparação com os doentes que receberam placebo. Foram observadas diferenças significativas na pontuação parcial de Mayo e na remissão sintomática entre o ustecinumab e o placebo logo na semana 2.

A eficácia foi mais elevada no grupo com dose ajustada ao peso (6 mg/kg) comparativamente ao grupo com dose de 130 mg nos objetivos selecionados, e a dose ajustada ao peso é, portanto, a dose de indução intravenosa recomendada.

Tabela 7: Resumo dos Objetivos Chave de Eficácia no estudo UNIFI-I (Semana 8)

	Placebo N = 319	Dose recomendada de ustecinumab[‡] N = 322
Remissão Clínica*	5%	16% ^a

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Resposta Clínica [§]	31%	62% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica biológica [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cicatrização da Mucosa [†]	14%	27% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remissão Sintomática [‡]	23%	45% ^b
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	8%	21% ^b

£ Dose de infusão de ustecinumab utilizando o regime de dose ajustada ao peso especificado na Tabela 1.

* A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos, com uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal de ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como uma sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b Significância nominal ($p < 0,001$)

^c Significância nominal ($p < 0,05$)

O estudo UNIFI-M avaliou 523 doentes que alcançaram resposta clínica com administração IV única de ustecinumab no estudo UNIFI-I. Os doentes foram aleatorizados para receber um regime de manutenção subcutânea de 90 mg de ustecinumab a cada 8 semanas, 90 mg de ustecinumab a cada 12 semanas ou placebo durante 44 semanas (para posologia de manutenção recomendada, ver secção 4.2 do RCM de QOYVOLMA solução injetável (frasco para injetáveis) e da solução injetável em seringa pré-cheia ou do RCM da caneta pré-cheia).

Proporções significativamente maiores de doentes encontravam-se em remissão clínica em ambos os grupos tratados com ustecinumab em comparação com o grupo de placebo na semana 44 (ver Tabela 8).

Tabela 8: Resumo das Medidas Chave de Eficácia no estudo UNIFI-M (semana 44; 52 semanas desde o início da dose de indução)

	Placebo* N = 175	90 mg de ustecinumab a cada 8 Semanas N = 176	90 mg de ustecinumab a cada 12 Semanas N = 172
Remissão Clínica **	24%	44% ^a	38% ^b

Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional, mas não a um biológico	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Em doentes que apresentaram falência a terapêutica biológica [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^d	56% (39/70) ^b
Em doentes que apresentaram falência a TNF e vedolizumab	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Cicatrização da Mucosa [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Manutenção da Resposta Clínica até à Semana 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remissão Clínica Livre de Corticosteroides [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Remissão Sustentada [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remissão Sintomática [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remissão Sintomática e Cicatrização da Mucosa Combinadas [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Após resposta a ustecinumab IV.

** A remissão clínica é definida como pontuação do Mayo ≤ 2 pontos, sem sub-pontuação individual > 1 .

§ A resposta clínica é definida como uma diminuição do valor basal da pontuação de Mayo de $\geq 30\%$ e ≥ 3 pontos com ou uma diminuição do valor basal da sub-pontuação de sangramento retal ≥ 1 ou uma sub-pontuação de sangramento retal de 0 ou 1.

¥ Um antagonista do TNF α e/ou vedolizumab.

† A cicatrização da mucosa é definida como sub-pontuação de Mayo endoscópica de 0 ou 1.

£ A manutenção da remissão clínica até à Semana 44 é definida como doentes em remissão clínica até à semana 44 entre doentes em remissão clínica no início da manutenção.

€ Remissão clínica livre de corticosteroides é definida como doentes em remissão clínica e que não se encontram a receber corticosteroides na Semana 44.

‡ Remissão Sustentada é definida como remissão parcial de Mayo $> 80\%$ de todas as visitas prévias à Semana 44 e remissão parcial de Mayo na última visita (Semana 44).

‡ A remissão sintomática é definida como a sub-pontuação de Mayo de frequência de defecação de 0 ou 1 e uma sub-pontuação de sangramento retal de 0.

‡ A remissão sintomática e cicatrização da mucosa combinadas é definida como uma sub-pontuação de frequência de defecação de 0 ou 1, uma sub-pontuação de sangramento retal de 0, e uma sub-pontuação endoscópica de 0 ou 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Significância nominal ($p < 0,001$)

^d Significância nominal ($p < 0,05$)

^e Não é estatisticamente significante

O efeito benéfico do ustecinumab na resposta clínica, cicatrização da mucosa e remissão clínica foi observado na indução e manutenção tanto em doentes que apresentaram falência à terapêutica convencional mas não à terapêutica biológica, assim como, naqueles que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista do TNF α incluindo em doentes com uma ausência de resposta primária à terapêutica com antagonista do TNF α . Foi também observado um efeito benéfico na indução em doentes que apresentaram falência à terapêutica prévia com pelo menos um antagonista TNF α e vedolizumab, contudo, o número de doentes neste subgrupo era demasiado pequeno para retirar conclusões definitivas sobre o efeito benéfico neste grupo durante a manutenção.

Respondedores à indução com ustecinumab na semana 16

Os doentes tratados com ustecinumab que não responderam à semana 8 do estudo UNIFI-I receberam uma administração de 90 mg SC de ustecinumab na semana 8 (36% dos doentes). Desses doentes, 9% dos doentes inicialmente aleatorizados para a dose de indução recomendada alcançaram remissão clínica e 58% alcançaram resposta clínica na semana 16.

Os doentes que não se encontravam em resposta clínica à indução com ustecinumab na semana 8 do estudo UNIFI-I, mas que responderam à semana 16 (157 doentes), entraram na parte não aleatorizada do estudo UNIFI-M e continuaram a receber a dose de manutenção a cada 8 semanas, entre esses doentes, a maioria (62%) manteve resposta e 30% alcançaram a remissão na semana 44.

Extensão do Estudo

No estudo UNIFI, os doentes que completaram o estudo até à semana 44 foram elegíveis para continuar o tratamento na extensão do estudo. Entre os 400 doentes que participaram e foram tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas na extensão do estudo, foi mantida, de uma forma geral, a remissão sintomática até à semana 200 para os doentes que falharam a terapêutica convencional (mas não uma terapêutica biológica) e aqueles que falharam a terapêutica biológica, incluindo os que falharam anti-TNF e vedolizumab. Entre os doentes que receberam tratamento com ustecinumab durante 4 anos e foram avaliados utilizando a pontuação de Mayo completa na semana 200 de manutenção, respetivamente 74,2% (69/93) e 68,3% (41/60) mantiveram a cicatrização da mucosa e a remissão clínica.

A análise de segurança que incluiu 457 doentes (1289,9 pessoa-anos) seguidas até às 220 semanas mostrou um perfil de segurança entre a semana 44 e a semana 220 que foi comparável com o observado até à semana 44.

Não foram identificadas novas questões de segurança nesta extensão de estudo com até 4 anos de tratamento em doentes com colite ulcerosa.

Normalização endoscópica

A normalização endoscópica foi definida como uma subpontuação de Mayo endoscópica de 0 e foi observada inicialmente na semana 8 do estudo UNIFI-I. Na semana 44 do estudo UNIFI-M, foi alcançada em 24% e 29% dos doentes tratados com ustecinumab a cada 12 ou 8 semanas, respetivamente, em comparação com 18% dos doentes no grupo de placebo.

Cicatrização histológica e histo-endoscópica da mucosa

A cicatrização histológica (definida como a infiltração de neutrófilos em < 5% das criptas, sem destruição de criptas e sem erosões, ulcerações ou tecido de granulação) foi avaliada na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 da UNIFI-M. Na semana 8, após uma dose única de indução intravenosa, proporções significativamente maiores de doentes no grupo da dose recomendada alcançaram cicatrização histológica (36%) em comparação com doentes no grupo placebo (22%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada em significativamente mais doentes em cicatrização histológica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (54%) e a cada 8 semanas (59%) em comparação com placebo (33%).

Um objetivo combinado de cicatrização histo-endoscópica da mucosa definido como indivíduos com cicatrização da mucosa e cicatrização histológica foi avaliado na semana 8 do estudo UNIFI-I e na semana 44 do estudo UNIFI-M. Os doentes que receberam ustecinumab na dose recomendada mostraram melhorias significativas no objetivo da cicatrização da mucosa histo-endoscópica à semana 8 no grupo com ustecinumab (18%) em comparação com o grupo placebo (9%). Na semana 44, a manutenção deste efeito foi observada significativamente mais em doentes em cicatrização da mucosa histo-endoscópica nos grupos com ustecinumab a cada 12 semanas (39%) e a cada 8 semanas (46%) em comparação com placebo (24%).

Qualidade de vida relacionada com a saúde

A qualidade de vida relacionada com a saúde foi avaliada pelos questionários Questionário de Doença Inflamatória do Intestino (IBDQ), SF-36 e EuroQoL-5D (EQ-5D).

Na semana 8 do estudo UNIFI-I, os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores e clinicamente relevantes na pontuação total do IBDQ, EQ-5D e EQ-5D, e na Medida Sumária do Componente Mental do SF-36 e na Medida Sumária do Componente Físico do SF-36 em comparação com placebo. Essas melhorias foram mantidas em doentes tratados com ustecinumab no estudo UNIFI-M até à semana 44. A melhoria na qualidade de vida relacionada com a saúde medida pelo IBDQ e SF-36 foi mantida, de forma geral, durante a extensão até à semana 200.

Os doentes que receberam ustecinumab apresentaram melhorias significativamente superiores na produtividade no trabalho do que os doentes que receberam placebo, conforme verificado por maiores reduções no comprometimento total do trabalho e no comprometimento da atividade, conforme avaliado pelo questionário WPAI-GH.

Hospitalizações e cirurgias relacionadas com a colite ulcerosa (UC)

Até à semana 8 do estudo UNIFI-I, as proporções de indivíduos com hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa foram significativamente menores para doentes no grupo da dose recomendada de ustecinumab (1,6%, 5/322) em comparação com indivíduos no grupo de placebo (4,4%, 14/319) e nenhum indivíduo foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa dos que receberam ustecinumab na dose de indução recomendada em comparação com 0,6% (2/319) indivíduos no grupo placebo.

Até a semana 44 do estudo UNIFI-M, foi observado um número significativamente inferior de hospitalizações relacionadas com a colite ulcerosa em indivíduos no grupo com ustecinumab combinado (2,0%, 7/348) em comparação com indivíduos do grupo placebo (5,7%, 10/175). Um número inferior de indivíduos no grupo de ustecinumab (0,6%, 2/348) foi submetido a cirurgias relacionadas com a doença da colite ulcerosa em comparação com doentes do grupo placebo (1,7%, 3/175) até à semana 44.

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 ou colite ulcerosa 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 e colite ulcerosa (ver secção 4.2 para informação sobre o uso pediátrico). A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

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 ou colite ulcerosa 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 e colite ulcerosa, 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. Em doentes com colite ulcerosa, a mediana da concentração mínima no estado estacionário situou-se entre 2,69 µg/ml e 3,09 µg/ml e entre 0,92 µg/ml e 1,19 µg/ml para 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas ou 12 semanas. Os níveis mínimos de ustecinumab no estado estacionário resultantes de 90 mg de ustecinumab em intervalos de 8 semanas foram associados a taxas de remissão clínica mais elevadas em comparação com os níveis mínimos no estado estacionário resultantes de 90 mg em intervalos de 12 semanas.

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 caráter confirmatório, obtiveram-se resultados semelhantes utilizando dados de doentes com artrite psoriática.

Ajuste da frequência de dose

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, 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. Na colite ulcerosa, as simulações baseadas num modelo farmacocinético da população demonstraram que o ajuste de dose de 90 mg a cada 12 semanas para a cada 8 semanas seria previsto resultar num aumento das concentrações mínimas de ustecinumab no estado estacionário em 3 vezes. Adicionalmente, com base em dados de ensaios clínicos em doentes com colite ulcerosa, foi estabelecida uma relação positiva de exposição-resposta entre as concentrações mínimas, a remissão clínica e a cicatrização da mucosa.

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 e colite ulcerosa Asiáticos e não Asiáticos.

Em doentes com doença de Crohn e colite ulcerosa, 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.

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

A biodisponibilidade de ustecinumab foi comparável após a administração por seringa ou caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia não foi estudada na população pediátrica e a sua utilização não é recomendada em doentes pediátricos.

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).

Foi conduzido um estudo de interação medicamentosa, aberto, de fase 1, o Estudo CNTO1275CRD1003, para avaliar o efeito de ustecinumab na atividade enzimática do citocromo P450 após indução e dose de manutenção em doentes com doença de Crohn ativa (n=18). Não foram

observadas alterações clínicas significativas na exposição de cafeína (substrato CYP1A2), varfarina (substrato CYP2C9), omeprazol (substrato CYP2C19), dextrometorfano (substrato CYP2D6) ou midazolam (substrato CYP3A) quando utilizados concomitantemente com ustecinumab à dose recomendada aprovada em doentes com doença de Crohn (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

Monocloridrato 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

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

4 anos

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

4 anos

As canetas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C, por um período único máximo até 31 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data quando a caneta pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico no espaço para o efeito, presente na embalagem. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Eliminar a caneta pré-cheia se esta não foi utilizada dentro de 31 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 caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Se necessário, as canetas individuais pré-cheias podem ser conservadas à temperatura ambiente até 25°C (ver secção 6.3).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

0,5 ml de solução numa seringa de 1 ml de vidro tipo I com uma agulha hipodérmica incorporada de aço inoxidável, montada numa caneta pré-cheia.

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

1 ml de solução numa seringa de 1 ml de vidro tipo I com uma agulha hipodérmica incorporada de aço inoxidável, montada numa caneta pré-cheia.

Qoyvolma está disponível numa embalagem com 1 caneta pré-cheia.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

A solução na caneta pré-cheia de Qoyvolma 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 transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarela pálida e pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. 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, Qoyvolma deve estar à temperatura ambiente para a injeção (aproximadamente meia-hora). São fornecidas no folheto informativo instruções detalhadas para a administração.

Qoyvolma não contém conservantes, pelo que qualquer medicamento não utilizado que permaneça na caneta pré-cheia não deve ser utilizado. Qoyvolma é fornecido numa caneta pré-cheia de administração única. A caneta pré-cheia nunca deve ser reutilizada. Os medicamentos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

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

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia

EU/1/25/1925/006

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

Data da primeira autorização: 02 de junho de 2025

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

Medicamento já não autorizado

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E TITULAR FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) 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 DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da(s) substância(s) ativa(s) de origem biológica

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
República da Coreia

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote:

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

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

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

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 estão 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).

Medicamento já não autorizado

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

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

Qoyvolma 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, monoclórato de L-histidina monohidratado, 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.
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**

VAL

Escrever a data em que foi retirado do frigorífico: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 31 dias, mas sem exceder 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

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

EU/1/25/1925/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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**

TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (130 mg)

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

Qoyvolma 130 mg concentrado estéril
ustecinumab

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para administração por via IV após diluição.
Não agitar.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

130 mg/26 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO PARA A CARTONAGEM DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (45 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qoyvolma 45 mg solução injetável
ustecinumab

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

Cada frasco para injetáveis contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sacarose, L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
45 mg/0,5 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.
Via subcutânea.

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**

VAL
Data de eliminação, se conservado à temperatura ambiente: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 30 °C) por um período único até 15 dias, mas sem exceder 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**

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

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

EU/1/25/1925/004

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Qoyvolma 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

Medicamento já não autorizado

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

TEXTO PARA O RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS (45 mg)

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

Qoyvolma 45 mg solução injetável
ustecinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

45 mg/0,5 ml

6. OUTRAS

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

Qoyvolma 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, monoclórato de L-histidina monohidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
45 mg/0,5 ml
1 seringa pré-cheia com proteção da agulha

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**

VAL

Escrever a data em que foi retirado do frigorífico: _____

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 conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 31 dias, mas sem exceder 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

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

EU/1/25/1925/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Qoyvolma 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

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

TEXTO PARA O RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA (45 mg)

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

Qoyvolma 45 mg injetável
ustecinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

45 mg/0,5 ml

6. OUTRAS

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

Qoyvolma 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, monoclórato de L-histidina monohidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em seringa pré-cheia
90 mg/1 ml
1 seringa pré-cheia com proteção da agulha

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**

VAL

Escrever a data em que foi retirado do frigorífico: _____

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 conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 31 dias, mas sem exceder 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

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

EU/1/25/1925/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Qoyvolma 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**

TEXTO PARA O RÓTULO DA SERINGA PRÉ-CHEIA (90 mg)

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

Qoyvolma 90 mg injetável
ustecinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

90 mg/1 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO PARA A CARTONAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA (45 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta pré-cheia
ustecinumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sacarose, L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
45 mg/0,5 ml
1 caneta pré-cheia com proteção da agulha

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**

VAL

Escrever a data em que foi retirado do frigorífico: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 31 dias, mas sem exceder 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

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

EU/1/25/1925/005

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Qoyvolma 45 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

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

TEXTO PARA O RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA (45 mg)

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

Qoyvolma 45 mg injetável
ustecinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

45 mg/0,5 ml

6. OUTRAS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**TEXTO PARA A CARTONAGEM DA CANETA PRÉ-CHEIA (90 mg)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta pré-cheia
ustecinumab

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

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Sacarose, L-histidina, monoclórato de L-histidina monohidratado, polissorbato 80, água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável em caneta pré-cheia
90 mg/1 ml
1 caneta pré-cheia com proteção da agulha

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**

VAL

Escrever a data em que foi retirado do frigorífico: _____

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

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

Pode ser conservado à temperatura ambiente (até 25 °C) por um período único até 31 dias, mas sem exceder 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**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

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

EU/1/25/1925/006

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

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

Qoyvolma 90 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC

SN

NN

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

TEXTO PARA O RÓTULO DA CANETA PRÉ-CHEIA (90 mg)

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

Qoyvolma 90 mg injetável
ustecinumab
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

90 mg/1 ml

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como será administrado Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos e crianças que pesam pelo menos 40 kg
- Colite ulcerosa 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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 ustecinumab, 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg ou criança com idade inferior a 18 anos com colite ulcerosa porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém sódio

Qoyvolma contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”. No entanto, antes de Qoyvolma 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.

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 10,37 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,40 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como será administrado Qoyvolma

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

Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma na forma de injeção sob a pele (injeção subcutânea) 8 semanas mais tarde, e depois em intervalos de 12 semanas a partir daí.

Crianças com doença de Crohn que pesam pelo menos 40 kg

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

O seu peso corporal	Dose
≥ 40 a ≤ 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma

- A primeira dose de Qoyvolma para o tratamento da doença de Crohn ou colite ulcerosa 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 Qoyvolma.

Caso se tenha esquecido de utilizar Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 ou colite ulcerosa, a primeira dose de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vômitos
- 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
- Infecções 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, nódulos 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- Qoyvolma 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.
- Se necessário, os frascos para injetáveis individuais de Qoyvolma podem também ser conservados à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz. Tome nota da data quando o frasco para injetáveis é removido pela primeira vez do frigorífico no espaço para o efeito na embalagem exterior. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Elimine o frasco para injetáveis se não foi utilizado dentro do espaço de 31 dias conservado à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite os frascos para injetáveis de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma

- 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, monoclórato de L- histidina mono-hidratado, L-metionina, polissorbato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é um concentrado para solução para perfusão transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido. 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

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

Fabricante

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

MIDAS Pharma GmbH

Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Alemanha

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel.: +356 2093 9800

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

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

Latvija

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

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: <https://www.ema.europa.eu>.

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

Rastreabilidade:

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

Instruções para diluição:

Qoyvolma concentrado para solução para perfusão deve ser diluído, preparado e administrado por perfusão por um profissional de saúde, utilizando técnica assética.

1. Calcular a dose e o número de frascos para injetáveis de Qoyvolma necessários com base no peso do doente (ver secção 3, Tabela 1, Tabela 2). Cada frasco para injetáveis de 26 ml de Qoyvolma 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 Qoyvolma a ser adicionado (rejeite 26 ml de cloreto de sódio por cada frasco para injetáveis de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 quarenta e oito 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 até 25 °C. A perfusão deve ser completada dentro de 48 horas após a diluição no saco de perfusão. Não congelar.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 45 mg solução injetável 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como utilizar Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma 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 e crianças que pesam pelo menos 40 kg
- Colite ulcerosa 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. Qoyvolma irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 sistêmicas 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, Qoyvolma 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica ao ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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** nas 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 ustecinumab 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos, crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg ou para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática ou colite ulcerosa, porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceutivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,02 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Qoyvolma

Qoyvolma deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ou Colite Ulcerosa

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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, a dose recomendada é de 0,75 mg de Qoyvolma por kg de peso corporal.
- Se pesa entre 60 kg a 100 kg, a dose recomendada é de 45 mg de Qoyvolma.
- Se pesa mais de 100 kg, a dose recomendada é de 90 mg de Qoyvolma.
- Após a dose inicial, receberá a próxima dose 4 semanas mais tarde, e depois a cada 12 semanas.

Crianças que pesam pelo menos 40 kg

Doença de Crohn

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

Como é administrado Qoyvolma

- Qoyvolma 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 Qoyvolma.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de Qoyvolma. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar Qoyvolma a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar Qoyvolma, 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 Qoyvolma do que deveria

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais Qoyvolma 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 Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 imunitário 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vómitos
- 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
- Infecção 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, nódulos 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- 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.
- Se necessário, os frascos para injetáveis individuais de Qoyvolma podem ser conservados à temperatura ambiente até 30 °C, por um período único máximo até 15 dias na embalagem original, para proteger da luz. É necessário registar a data em que o frasco para injetáveis é removido pela primeira vez do frigorífico e a data de eliminação, no espaço para o efeito, presente na embalagem. A data de eliminação não pode exceder o prazo de validade original impresso na embalagem. Quando um frasco para injetáveis é conservado à temperatura ambiente (até 30 °C), este não deve voltar de novo ao frigorífico. Eliminar o frasco para injetáveis se este não foi utilizado dentro de 15 dias, quando conservado à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, consoante aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite os frascos para injetáveis de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma destina-se apenas para administração única. Qualquer produto não utilizado que fique no frasco para injetáveis e 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 Qoyvolma**

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

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a amarela pálida. Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 frasco para injetáveis de vidro de dose única de 3 ml. Cada frasco para injetáveis contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml de solução injetável.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com**България**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS

Tlf.: +45 3535 2989

contact_dk@celltrionhc.com**Deutschland**

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH

Tel.: +49 (0)30 346494150

infoDE@celltrionhc.com**Eesti**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com**Ελλάδα**

BIANEE A.E.

Τηλ: +30 210 8009111

España

Kern Pharma, S.L.

Tel: +34 93 700 2525

France

Celltrion Healthcare France SAS

Tél: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.

Тел.: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited

Тел.: +353 1 223 4026

enquiry_ie@celltrionhc.com**Lietuva**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com**Magyarország**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd

Тел.: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.

Тел.: + 31 20 888 7300

NLinfo@celltrionhc.com**Norge**

Celltrion Healthcare Norway AS

contact_no@celltrionhc.com**Österreich**

Astro-Pharma GmbH

Тел.: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

PortugalCELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA

Тел.: +351 21 936 8542

contact_pt@celltrion.com**România**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Тел.: + 36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.

Тел.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Sími: +36 1 231 0493

contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel.: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções de administração

Estas instruções de administração contêm informações sobre como injetar Qoyvolma a partir de um frasco para injetáveis.

Leia estas instruções de administração antes de usar Qoyvolma. **Não injete em si próprio/a ou noutra pessoa até que lhe tenha sido mostrado como injetar Qoyvolma a partir de um frasco para injetáveis.** O seu prestador de cuidados de saúde pode mostrar-lhe, a si ou ao seu cuidador, como preparar, medir a sua dose e dar a injeção de Qoyvolma da forma correta, antes de o fazer sozinho/a pela primeira vez. Guarde estas instruções de administração. Contacte o seu prestador de cuidados de saúde se tiver alguma questão.

Qoyvolma é usado em adultos e crianças com 6 ou mais anos de idade.

Este frasco para injetáveis de Qoyvolma destina-se a uma única utilização. Contém 45 mg de Qoyvolma para injeção sob a pele (injeção subcutânea).

Informações importantes

- Leia atentamente as instruções completas antes de usar Qoyvolma.
- Pergunte ao seu prestador de cuidados de saúde com que frequência terá de injetar o medicamento.
- Antes de começar, consulte a embalagem para certificar-se de que se trata da dose correta.
 - Se a sua dose for 45 mg ou menos, receberá um frasco para injetáveis de 45 mg.
 - Se a sua dose for 90 mg, receberá dois frascos para injetáveis de 45 mg e **terá de dar a si próprio/a duas injeções, uma a seguir à outra.**
- **Em crianças e adolescentes (dos 6 aos 17 anos de idade)**, é recomendado que Qoyvolma seja administrado por ou sob a supervisão de um adulto.
- As crianças com psoríase pediátrica que pesam menos de 60 kg precisam de uma dose inferior a 45 mg.
- Use sempre a seringa fornecida pelo seu farmacêutico para garantir que mede a quantidade correta do medicamento Qoyvolma.
- Verifique o prazo de validade no frasco para injetáveis e na embalagem. Se o prazo de validade tiver passado, não use o medicamento. Se o prazo de validade tiver passado, contacte o seu médico ou farmacêutico para obter ajuda.
- Inspeção o frasco para injetáveis para ver se há partículas ou mudança de cor. O seu frasco para injetáveis deve ter um aspeto transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálido com algumas partículas brancas.
- **Não** use Qoyvolma se estiver congelado, tiver mudado de cor, estiver turvo ou contiver partículas grandes. Obtenha um novo frasco para injetáveis.
- Para evitar lesões por picada de agulha, não volte a colocar a tampa nas agulhas.
- Elimine a seringa e a(s) agulha(s) usadas logo após a utilização.
- **Não** use um frasco para injetáveis de Qoyvolma mais do que uma vez, mesmo se houver medicamento restante no frasco para injetáveis. Uma vez perfurada a rolha de borracha, Qoyvolma pode ficar contaminado por bactérias prejudiciais que poderiam causar uma infeção em caso de reutilização. Portanto, deite fora todo o Qoyvolma não usado depois de dar a injeção.
- Deite fora (elimine) em segurança os frascos para injetáveis de Qoyvolma após a utilização.
- Qoyvolma destina-se exclusivamente a uso subcutâneo. **Não** injete Qoyvolma numa veia.
- **Não** misture Qoyvolma com outros líquidos para injeção.

Conservação de Qoyvolma

- Guarde o frasco para injetáveis de Qoyvolma não usado num frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
 - Se necessário, os frascos para injetáveis individuais poderão ser guardados à temperatura ambiente até 30 °C durante um período único máximo de até 15 dias na embalagem de

origem para proteger da luz. Elimine o frasco para injetáveis se não for usado no prazo de 15 dias de conservação à temperatura ambiente.

- Guarde o frasco para injetáveis de Qoyvolma na embalagem de origem para proteger da luz.
- **Não** retire o frasco para injetáveis de Qoyvolma da sua embalagem de origem durante a conservação.
- **Não** agite o frasco para injetáveis de Qoyvolma em nenhum momento.
- Agitar o seu frasco para injetáveis poderá danificar o medicamento Qoyvolma. Se o seu frasco para injetáveis tiver sido agitado, **não** o use. Obtenha um novo frasco para injetáveis.
- **Não** aqueça o frasco para injetáveis de Qoyvolma.
- **Não** congele o frasco para injetáveis de Qoyvolma.
- **Não** coloque o frasco para injetáveis de Qoyvolma sob a luz solar direta.
- **Guarde Qoyvolma e todos os medicamentos fora da vista e do alcance das crianças. Contém peças pequenas.**

Explicação da terminologia (ver Figura A)

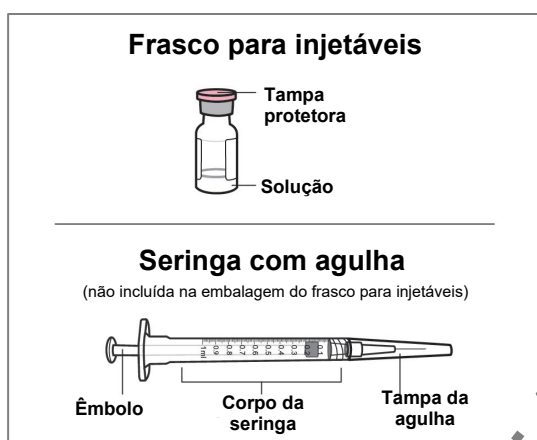


Figura A

Preparação para injetar Qoyvolma

1. Reúna os materiais para a injeção.

- Prepare uma superfície limpa e lisa, como uma mesa ou bancada, numa área bem iluminada.
- Retire do frigorífico a embalagem que contém o frasco para injetáveis de Qoyvolma necessário para administrar a dose que lhe foi receitada.
- Certifique-se de que tem os seguintes materiais (ver **Figura B**):
 - Embalagem que contém o frasco para injetáveis de Qoyvolma

Não incluído na embalagem:

- Seringa com agulha
- 2 compressas com álcool
- Gaze ou bola de algodão
- Penso rápido
- Recipiente para eliminação de objetos cortantes

Nota: Pode ser que precise de uma receita do seu médico para obter na farmácia seringas com as agulhas encaixadas.

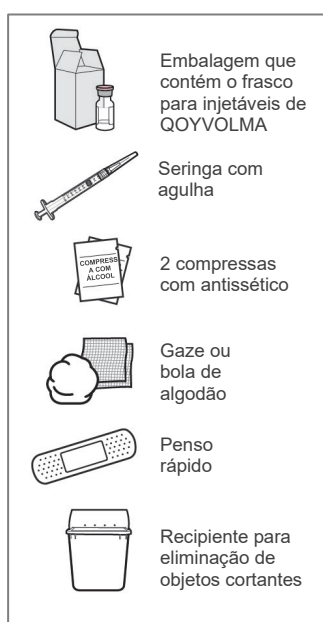


Figura B

2. Verifique o prazo de validade na embalagem (ver Figura C).

- **Não** use o medicamento se o prazo de validade tiver passado. Se o prazo de validade tiver passado, devolva a caixa inteira à farmácia.

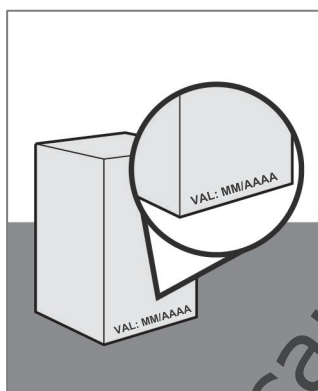


Figura C

3. Aguarde 30 minutos.

- a. Retire do frigorífico a embalagem que contém o frasco para injetáveis de Qoyvolma.
- b. Deixe a embalagem à temperatura ambiente entre 20 °C e 25 °C durante 30 minutos para permitir que aqueça (ver **Figura D**).
 - **Não** aqueça o frasco para injetáveis usando fontes de calor, tais como água quente ou micro-ondas.

- Se o frasco para injetáveis não alcançar a temperatura ambiente, isso poderá tornar a injeção mais desconfortável e difícil de injetar.

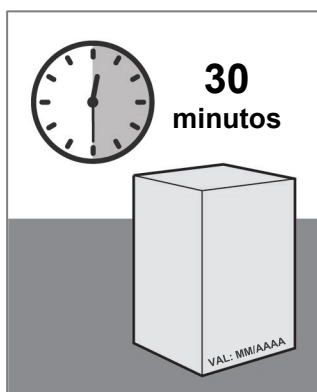


Figura D

4. Inspeção o frasco para injetáveis de Qoyvolma.

- Observe o frasco para injetáveis e certifique-se de que tem o medicamento correto (Qoyvolma) e a dosagem correta.
- Observe o frasco para injetáveis e certifique-se de que não apresenta fissuras ou danos.
 - **Não** use Qoyvolma se o frasco para injetáveis tiver caído ou sofrido danos.
- Verifique o prazo de validade no rótulo do frasco para injetáveis (**ver Figura E**).
 - **Não** use Qoyvolma se o prazo de validade tiver passado.

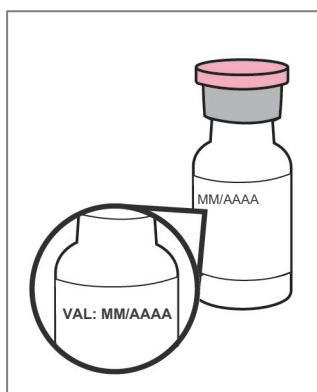


Figura E

5. Inspeção o medicamento.

- a. Observe o medicamento no frasco para injetáveis e confirme que o líquido é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo-pálido (ver **Figura F**).
 - **Não** use Qoyvolma se o líquido apresentar mudanças de cor ou estiver turvo, ou se contiver partículas ou flocos visíveis.

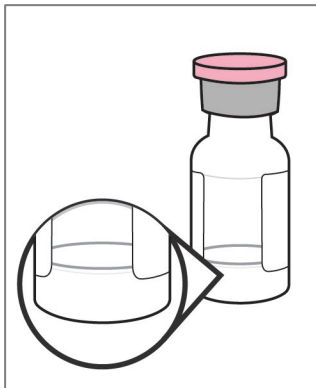


Figura F

6. Escolha um local de injeção apropriado (ver Figura G).

- a. Poderá injetar:
 - na parte superior das coxas.
 - na parte inferior do abdômen, exceto nos 5 cm à volta do umbigo.
 - na zona externa do braço, se for um cuidador.
 - **Não** injete em sinais, cicatrizes, nódulos negros ou áreas em que a pele esteja sensível, vermelha, dura ou gretada. Se possível, não use em zonas da pele que mostrem sinais de psoríase.
 - **Não** injete através da roupa.
- b. Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos 2,5 cm afastado do local usado para a última injeção.

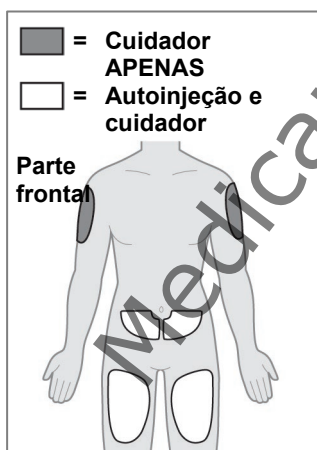


Figura G

7. Lave as mãos.

- a. Lave as mãos com água e sabão e seque-as bem (ver **Figura H**).

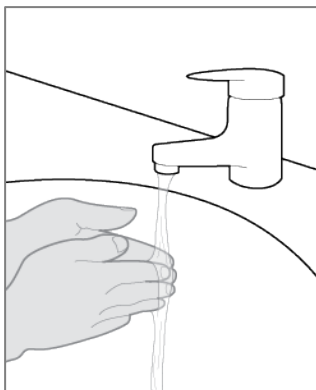


Figura H

8. Limpe o local de injeção.

- a. Limpe a pele com uma compressa com álcool onde planeia dar a injeção usando um movimento circular (ver **Figura I**).
- Deixe a pele secar antes de injetar. **Não** sopre nem toque novamente no local de injeção antes de dar a injeção.

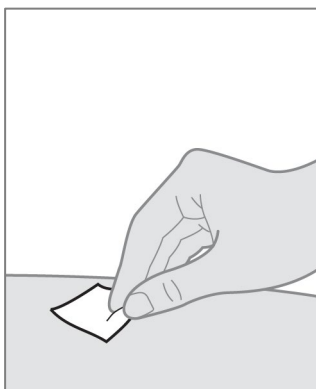


Figura I

9. Retire a tampa protetora do frasco para injetáveis.

- a. Retire a tampa protetora do frasco para injetáveis de Qoyvolma (ver **Figura J**).
- **Não** retire a rolha de borracha.

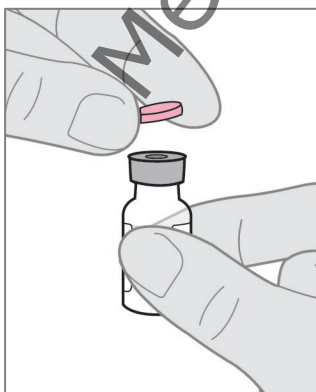


Figura J

10. Limpe a rolha de borracha.

- a. Limpe a rolha de borracha do frasco para injetáveis com uma compressa com álcool e deixe-a secar.
 - **Não** toque na rolha de borracha depois de a ter limpado.
- b. Coloque o frasco para injetáveis numa superfície lisa.

11. Retire a tampa da agulha da seringa.

- a. Segure na seringa pelo meio do corpo com a agulha a apontar para longe de si e retire da seringa, em linha reta, a tampa da agulha.
- b. Elimine a tampa da agulha de imediato num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver **Passo 19. Elimine Qoyvolma**).
 - **Não** volte a colocar a tampa na seringa.
 - **Não** toque na agulha nem deixe que a agulha toque em nada. Se o fizer, isso poderá resultar numa lesão por picada de agulha.
 - **Não** use a seringa se tiver caído sem a tampa da agulha colocada. Se isto acontecer, contacte o seu médico, enfermeiro ou profissional de saúde para obter mais instruções.

12. Retire a dose correta.

- a. Pressione a agulha através da rolha de borracha do frasco para injetáveis.
- b. Deixe a agulha dentro do frasco para injetáveis e vire a seringa e o frasco para injetáveis ao contrário (com o frasco para injetáveis por cima).
- c. Segure na seringa e no frasco para injetáveis firmemente com uma mão. Certifique-se de que a ponta da agulha está dentro do líquido.
 - É importante que a ponta da agulha esteja sempre dentro do líquido. Isto impede a formação de bolhas de ar na seringa.
- d. Com a outra mão, puxe o êmbolo para encher a seringa com a quantidade de líquido receitada pelo seu médico (ver **Figura K**).
 - Encha a seringa até a ponta preta do êmbolo ficar alinhada com a marca que corresponde à dose que lhe foi receitada.

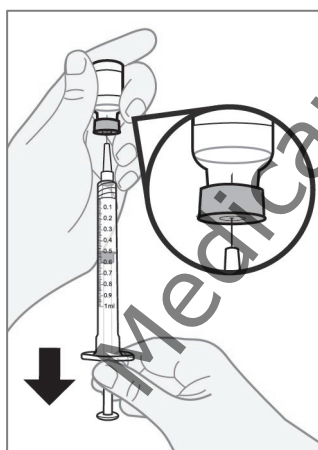


Figura K

13. Verifique se há bolhas de ar.

- **Não** retire a agulha do frasco para injetáveis.
- a. Segure na seringa com a agulha a apontar para cima para ver se tem bolhas de ar no interior.
 - b. Se houver bolhas de ar, bata levemente na parte lateral da seringa até que as bolhas de ar subam para o topo da seringa (ver **Figura L**).

- c. Pressione o êmbolo até que todas as bolhas de ar tenham sido removidas (sem remover nenhum líquido).
- **Não** pouse a seringa nem deixe que a agulha toque em nada.

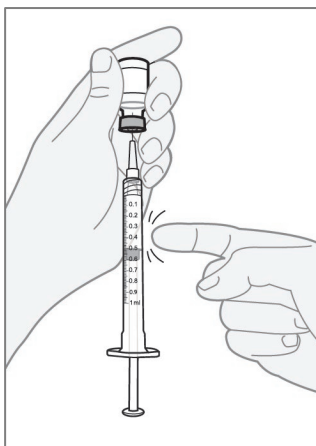


Figura L

Injetar Qoyvolma

14. Insira a agulha no local de injeção.

- a. Segure no corpo da seringa com uma mão, entre o polegar e o dedo indicador (ver **Figura M**).

Use a outra mão para beliscar levemente a pele limpa entre o polegar e o dedo indicador. **Não** aperte com força. *Nota:* Beliscar a pele é importante para garantir que injeta sob a pele (na camada de gordura), e não em maior profundidade (no músculo).

- b. Com um movimento rápido e “como se estivesse a atirar um dardo”, insira completamente a agulha na área beliscada num ângulo de 45 graus (ver **Figura M**).
- **Não puxe o êmbolo em momento algum.**

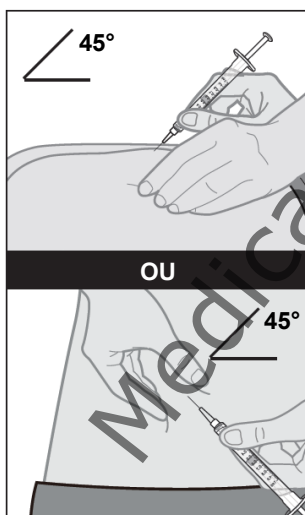


Figura M

15. Dê a injeção.

- a. Uma vez inserida a agulha, use o seu polegar para, devagar e de maneira uniforme, empurrar o êmbolo até ao fundo do corpo da seringa. Mantenha a pele levemente beliscada.
 - Certifique-se de que injetou todo o líquido de Qoyvolma (ver **Figura N**).

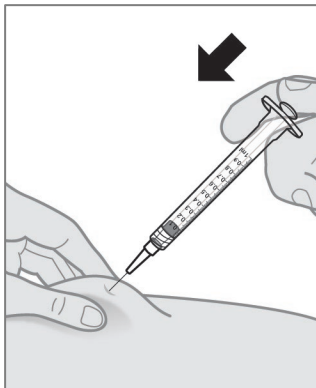


Figura N

16. Retire a seringa do local de injeção.

- a. Uma vez esvaziada a seringa, liberte a pele beliscada e afaste lentamente a seringa do local de injeção (ver **Figura O**).
 - **Não** volte a colocar a tampa na agulha usada. Voltar a colocar a tampa pode causar uma lesão por picada de agulha.
 - **Não** reutilize a seringa.
 - **Não** esfregue o local de injeção.

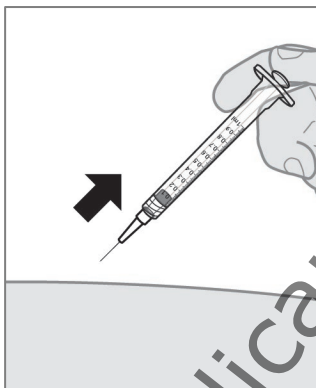


Figura O

Depois da injeção

17. Cuidar do local de injeção.

- Pressione levemente com uma compressa com álcool sobre o local de injeção durante alguns segundos depois da injeção. Poderá haver uma pequena quantidade de sangue ou líquido no local de injeção. Isto é normal.

Se ocorrer algum sangramento, pode pressionar com uma gaze ou bola de algodão sobre o local de injeção e manter durante 10 segundos.

Poderá cobrir o local de injeção com um pequeno penso rápido, se necessário.

18. Se a sua dose precisar de 2 injeções, dê IMEDIATAMENTE a segunda injeção.

- Se a sua dose for de 90 mg, terá dois frascos para injetáveis de 45 mg. Terá de dar a si próprio/a uma segunda injeção logo a seguir à primeira.
- a. Repita os **Passos 5-17** para a segunda injeção usando um novo frasco para injetáveis.
 - Escolha um local diferente para a segunda injeção.

19. Elimine Qoyvolma.

- a. Coloque a seringa usada num recipiente para objetos cortantes logo a seguir à utilização (ver **Figura P**).
- **Não** deite fora (não elimine) a seringa no seu lixo doméstico. Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos cortantes, poderá usar um recipiente doméstico que dê para fechar e que seja resistente a perfurações.
- Tendo em vista a sua saúde e segurança, bem como a de outras pessoas, as seringas e agulhas usadas nunca podem ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com os requisitos locais.
- **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.



Figura P

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como utilizar Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma 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 e crianças que pesam pelo menos 40 kg
- Colite ulcerosa 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. Qoyvolma irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 sistêmicas 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, Qoyvolma 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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** nas 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 ustecinumab 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos, crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg ou para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática ou colite ulcerosa porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceutivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,02 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Qoyvolma

Qoyvolma deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ou Colite Ulcerosa

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.
- Está disponível um frasco para injetáveis de 45 mg para crianças que necessitam de receber menos do que a dose completa de 45 mg.
- Se pesa menos de 60 kg, a dose recomendada é de 0,75 mg de Qoyvolma por kg de peso corporal.
- Se pesa entre 60 kg a 100 kg, a dose recomendada é de 45 mg de Qoyvolma.
- Se pesa mais de 100 kg, a dose recomendada é de 90 mg de Qoyvolma.
- Após a dose inicial, receberá a próxima dose 4 semanas mais tarde, e depois a cada 12 semanas.

Crianças que pesam pelo menos 40 kg

Doença de Crohn

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

Como é administrado Qoyvolma

- Qoyvolma 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 Qoyvolma.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de Qoyvolma. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar Qoyvolma a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar Qoyvolma, 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 Qoyvolma do que deveria

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais Qoyvolma 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 Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vómitos
- 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
- Infecção 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, nódulos 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 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 no espaço para o efeito na embalagem exterior. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Elimine a seringa se não foi utilizada dentro do espaço de 31 dias conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite a seringa pré-cheia de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma**

- 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, monoclórato de L-histidina mono-hidratado, polissorbitato 80 (E433), sacarose e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a amarela pálida. A solução pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. 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

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

Fabricante

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel.: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

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

Latvija

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

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde irá ajudá-lo(a) com a sua primeira injeção. Contudo, o seu médico poderá decidir juntamente consigo que pode autoinjetar Qoyvolma. Se isso acontecer, será instruído(a) sobre como injetar Qoyvolma. Fale com o seu médico se tiver quaisquer dúvidas sobre administrar uma autoinjeção.

Informações importantes

- **Não** abra a embalagem exterior selada até estar pronto(a) para utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** retire a cápsula de fecho até imediatamente antes de administrar a injeção.
- **Não** misture Qoyvolma com outros líquidos injetáveis.
- A seringa pré-cheia não pode ser reutilizada. Elimine a seringa pré-cheia usada imediatamente após a utilização num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 14. Eliminar Qoyvolma**).

Conservar Qoyvolma

- **Manter a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.** Contém peças pequenas.
- Conservar a seringa pré-cheia no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. **Não** congelar.
- Conservar este medicamento selado dentro da respetiva embalagem exterior para o proteger da luz.
- Se necessário, as seringas individuais pré-cheias de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz.
- Anotar a data em que as seringa pré-cheias são retiradas pela primeira vez do frigorífico, nos espaços fornecidos na embalagem exterior.
- Em qualquer momento antes do fim do período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico **uma única vez** e aí conservado até ao prazo de validade original.
- **Não** agitar as seringas pré-cheias de Qoyvolma. Uma agitação com força pode danificar o medicamento.
- **Não** utilizar o medicamento se tiver sido agitado com força.
- **Não** utilizar a seringa pré-cheia se tiver sido deixada cair.

Componentes da seringa pré-cheia (ver a Figura A)

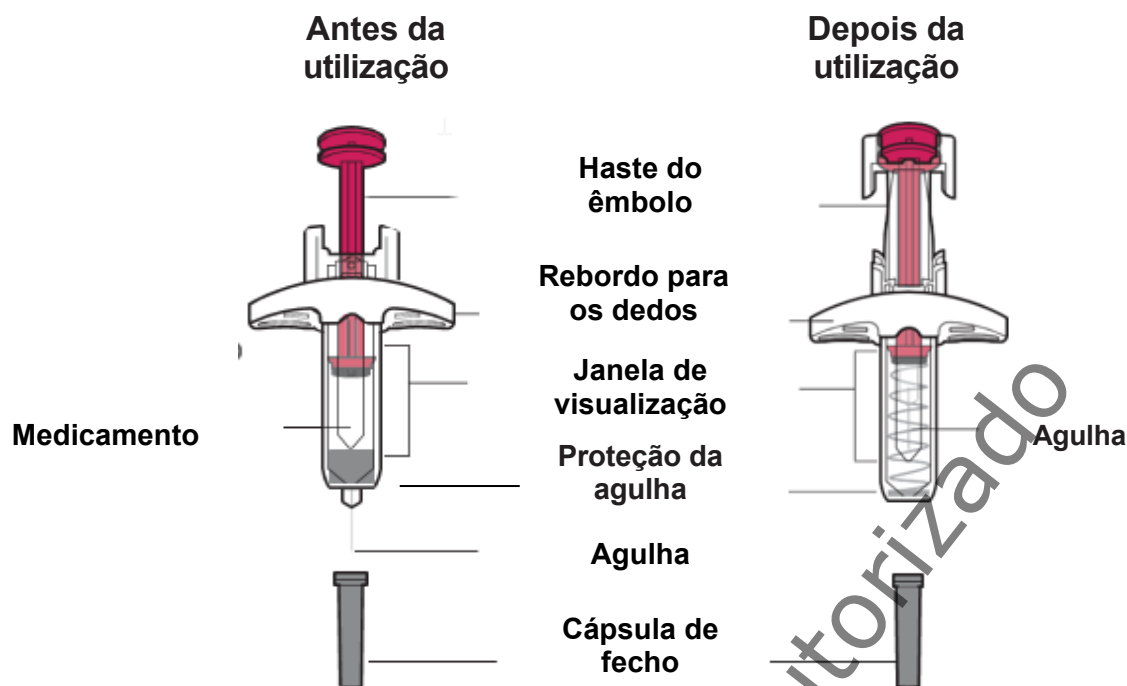


Figura A

Preparar para a injeção

Embalagem exterior contendo a seringa pré-cheia Bola de algodão ou gaze e toalhete com álcool Penso adesivo Recipiente para eliminação de objetos cortantes	1. Reunir os materiais necessários para a injeção. - Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou bancada, num local bem iluminado. - Retire do frigorífico a(s) embalagem(ns) exterior(es) contendo a(s) seringa(s) pré-cheia(s) necessária(s) para administrar a dose que lhe foi prescrita. - Assegure-se de que tem os seguintes materiais (ver a Figura B): - Embalagem exterior contendo a seringa pré-cheia Não incluídos na embalagem exterior: - Bola de algodão ou gaze - Penso adesivo - Recipiente para eliminação de objetos cortantes - Toalhete com álcool
	2. Verificar o prazo de validade na embalagem exterior (ver a Figura C). Não utilize após o prazo de validade. Se o prazo de validade já tiver passado, devolva toda a embalagem à farmácia.

Figura C

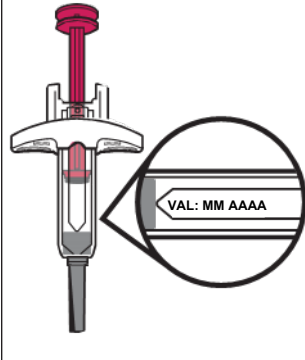
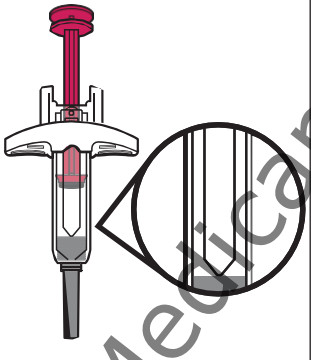
	3. Aguardar 30 minutos. a. Abra a embalagem exterior. Pegando na seringa pelo corpo, retire a seringa pré-cheia para fora da embalagem exterior. b. Deixe a seringa pré-cheia fora da caixa durante cerca de 30 minutos à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), para permitir que aqueça (ver a Figura D). • Isso permitirá que o líquido atinja uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente). • Não aqueça a seringa pré-cheia utilizando fontes de calor, como água quente ou um micro-ondas. • Não segure pela haste do êmbolo ou pela cápsula de fecho. • Não puxe a haste do êmbolo para trás em nenhuma altura.
	4. Inspeccionar a seringa pré-cheia. a. Olhe para a seringa pré-cheia e certifique-se de que tem o medicamento correto (Qoyvolma) e a dose correta. b. Verifique a(s) seringa(s) pré-cheia(s) para se certificar de que o número de seringas pré-cheias e a dosagem estão corretos: • Se a sua dose for 45 mg, receberá uma seringa pré-cheia de Qoyvolma 45 mg. • Se a sua dose for 90 mg, receberá duas seringas pré-cheias de Qoyvolma 45 mg e precisará de administrar duas autoinjeções. Escolha dois locais diferentes para essas injeções (por exemplo, uma injeção na coxa direita e a outra injeção na coxa esquerda) e administre as injeções uma a seguir à outra. c. Olhe para a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada ou danificada. d. Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa pré-cheia (ver a Figura E). • Não utilize após o prazo de validade. • Não agite a seringa pré-cheia.
	5. Inspeccionar o medicamento. a. Olhe para o medicamento e confirme que o líquido é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido (ver a Figura F). • Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido apresentar mudança de cor ou turvação. • Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isso é normal.



Figura G

6. Escolher um local de injeção adequado (ver a Figura G).

- a. Pode injetar nos locais seguintes:
 - Parte superior das suas coxas.
 - Parte inferior do seu abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do seu umbigo.
 - Face externa da parte superior do braço, se for prestador de cuidados de saúde.
 - **Não** injete em sinais, cicatrizes, hematomas (nódos-negras) ou áreas nas quais a pele esteja sensível, vermelha, dura ou com fissuras. Se possível, não utilize áreas da pele que apresentem sinais de psoríase.
 - **Não** injete através da roupa.
- b. Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos 2,5 cm afastado da área utilizada para a última injeção.

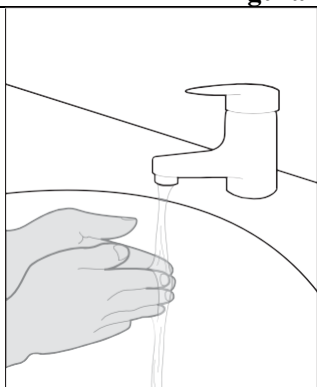


Figura H

7. Lavar as mãos.

- a. Lave as mãos com sabonete e água e seque-as muito bem (ver a Figura H).

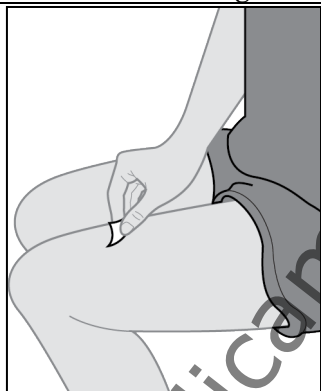


Figura I

8. Limpar o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com um toalhete com álcool, utilizando um movimento circular (ver a Figura I).
- b. Deixe que a pele seque antes de injetar.
 - **Não** sopre nem volte a tocar no local da injeção antes de administrar a injeção.

Administrar a injeção

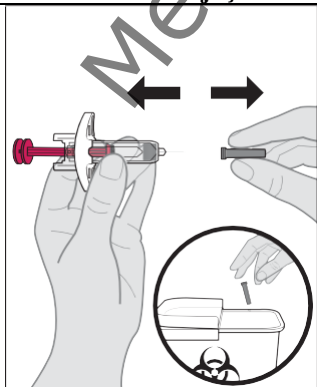
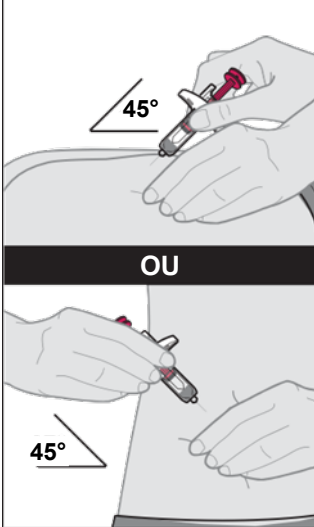
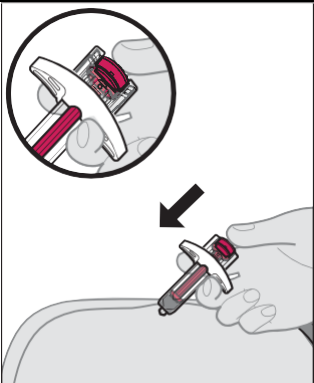
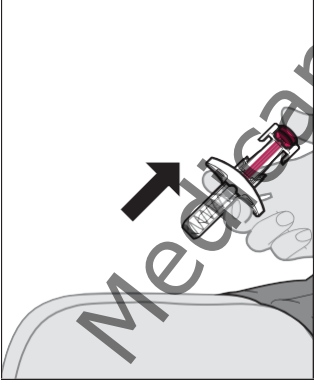


Figura J

9. Retirar a capsula de fecho.

- a. Quando estiver pronto(a) para injetar Qoyvolma, retire a cobertura da agulha segurando no corpo da seringa pré-cheia com uma mão, entre o polegar e o indicador (ver a Figura J).
 - **Não** segure na haste do êmbolo enquanto retira a capsula de fecho.
 - Poderá observar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou algumas gotas de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- b. Elimine imediatamente a capsula de fecho num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o Passo 14 e a Figura J).
 - **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver sido deixada cair sem a cobertura da agulha colocada. Se isso acontecer, queira contactar o seu médico ou farmacêutico.

	• Injete a dose prontamente após retirar a cobertura da agulha. • Não volte a colocar a cápsula de fecho na seringa pré-cheia. • Não toque na agulha. Se o fizer, isso poderá resultar numa lesão por picada de agulha.
 Figura K	10. Introduzir a seringa pré-cheia no local da injeção. a. Segure no corpo da seringa pré-cheia com uma mão, entre o polegar e o indicador. b. Utilize a outra mão para apertar suavemente a pele limpa entre o polegar e o indicador. Não aperte com força. <i>Nota:</i> Apertar a pele é importante para assegurar que injeta sob a pele (na gordura), mas não mais profundamente (no músculo). c. Com um movimento rápido e súbito, introduza a agulha completamente na prega de pele num ângulo de 45 graus (ver a Figura K). • Não puxe a haste do êmbolo para trás em nenhuma altura.
 Figura L	11. Administrar a injeção. a. Depois de a agulha estar introduzida, deixe de apertar a pele. b. Empurre devagar a haste do êmbolo completamente para baixo até que a dose completa do medicamento seja injetada e a seringa fique vazia (ver a Figura L). • Não altere a posição da seringa pré-cheia depois de iniciar a injeção. • Se a haste do êmbolo não for completamente empurrada, a proteção da agulha não se irá estender para cobrir a agulha quando for retirada.
 Figura M	12. Retirar a seringa pré-cheia do local da injeção. a. Depois de a seringa pré-cheia estar vazia, à medida que a agulha é retirada, retire lentamente a agulha levantando o polegar da haste do êmbolo até que a agulha esteja completamente coberta pela proteção da agulha (ver a Figura M). • Se a agulha não estiver coberta, prossiga com a eliminação cuidadosa da seringa (ver o Passo 14. Eliminar Qoyvolma). • Não reutilize a seringa pré-cheia. • Não esfregue o local da injeção.

Depois da injeção

13. Cuidar do local da injeção.

- a. Se ocorrer algum sangramento, trate o local da injeção pressionando suavemente — não esfregando — uma bola de algodão ou gaze sobre o local e aplicando um penso adesivo, se necessário.

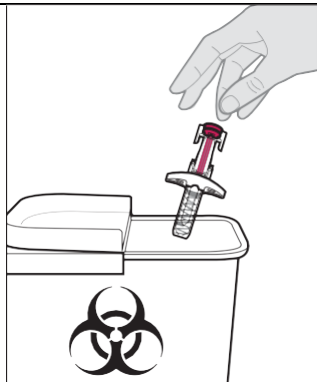


Figura N

14. Eliminar Qoyvolma.

- a. Imediatamente após a utilização, coloque a seringa pré-cheia usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver a **Figura N**).
- b. Não deite fora (não elimine) a seringa pré-cheia no seu lixo doméstico.
- Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que possa fechar e seja resistente a perfurações.
 - Para a sua segurança e a sua saúde, bem como para as de terceiros, as agulhas e as seringas usadas nunca podem ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
 - **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.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como utilizar Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma 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 e crianças que pesam pelo menos 40 kg
- Colite ulcerosa 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. Qoyvolma irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 sistêmicas 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, Qoyvolma 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe receitados medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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 ustecinumab 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças com psoríase com idade inferior a 6 anos, crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg ou para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática ou colite ulcerosa, porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceutivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,04 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Qoyvolma

Qoyvolma deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma. Os doentes que pesem mais de 100 quilogramas (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 ou Colite Ulcerosa

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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.
- Está disponível um frasco para injetáveis de 45 mg para crianças que necessitam de receber menos do que a dose completa de 45 mg.
- Se pesa menos de 60 kg, a dose recomendada é de 0,75 mg de Qoyvolma por kg de peso corporal.
- Se pesa entre 60 kg a 100 kg, a dose recomendada é de 45 mg de Qoyvolma.
- Se pesa mais de 100 kg, a dose recomendada é de 90 mg de Qoyvolma.
- Após a dose inicial, receberá a próxima dose 4 semanas mais tarde, e depois a cada 12 semanas.

Crianças que pesam pelo menos 40 kg

Doença de Crohn

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

Como é administrado Qoyvolma

- Qoyvolma 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 Qoyvolma.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de Qoyvolma. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar Qoyvolma a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar Qoyvolma, 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 Qoyvolma do que deveria

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais Qoyvolma 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 Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vómitos
- 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):

- Infecções nos dentes
- Infecção fúngica vaginal
- Depressão
- Nariz entupido
- Hemorragia, nódulos 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- 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 Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 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 no espaço para o efeito na embalagem exterior. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Elimine a seringa se não foi utilizada dentro do espaço de 31 dias conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite a seringa pré-cheia de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a amarela pálida. A solução pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. 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

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Hungria

Fabricante

Nuvisan France SARL

2400, Route des Colles

06410, Biot

França

MIDAS Pharma GmbH

Rheinstrasse 49

55218 West Ingelheim Am Rhein

Rhineland-Palatinate

Alemanha

Kymos S.L.

Ronda de Can Fajó 7B

Parc Tecnologic del Vallès

08290 Cerdanyola Del Valles

Barcelona

Espanha

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

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA

Tél/Tel: + 32 1528 7418

BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel.: +356 2093 9800

Nederland

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel.: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tel.: +36 1 231 0493

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde irá ajudá-lo(a) com a sua primeira injeção. Contudo, o seu médico poderá decidir juntamente consigo que pode autoinjetar Qoyvolma. Se isso acontecer, será instruído(a) sobre como injetar Qoyvolma. Fale com o seu médico se tiver quaisquer dúvidas sobre administrar uma autoinjeção.

Informações importantes

- **Não** abra a embalagem exterior selada até estar pronto(a) para utilizar a seringa pré-cheia.
- **Não** retire a cápsula de fecho até imediatamente antes de administrar a injeção.
- **Não** misture Qoyvolma com outros líquidos injetáveis.
- A seringa pré-cheia não pode ser reutilizada. Elimine a seringa pré-cheia usada imediatamente após a utilização num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 14. Eliminar Qoyvolma**).

Conservar Qoyvolma

- **Manter a seringa pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.** Contém peças pequenas.
- Conservar a seringa pré-cheia no frigorífico entre 2 °C e 8 °C. **Não** congelar.
- Conservar este medicamento selado dentro da respetiva embalagem exterior para o proteger da luz.
- Se necessário, as seringas individuais pré-cheias de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz.
- Anotar a data em que as seringa pré-cheias são retiradas pela primeira vez do frigorífico, nos espaços fornecidos na embalagem exterior.
- Em qualquer momento antes do fim do período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico **uma única vez** e aí conservado até ao prazo de validade original.
- **Não** agitar as seringas pré-cheias de Qoyvolma. Uma agitação com força pode danificar o medicamento.
- **Não** utilizar o medicamento se tiver sido agitado com força.
- **Não** utilizar a seringa pré-cheia se tiver sido deixada cair.

Componentes da seringa pré-cheia (ver a Figura A)

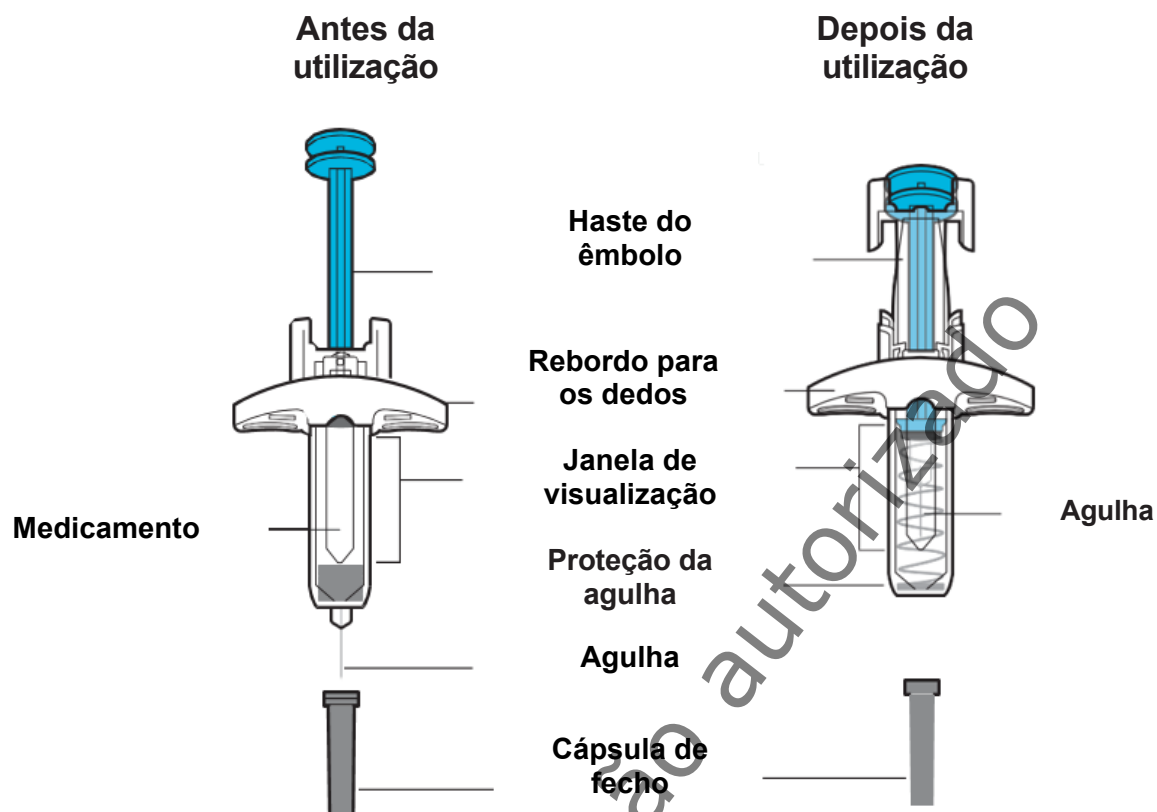
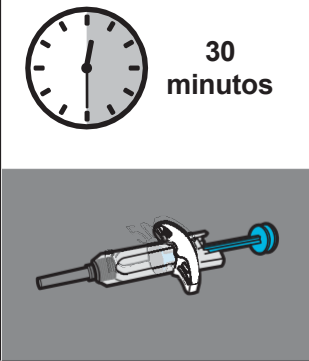
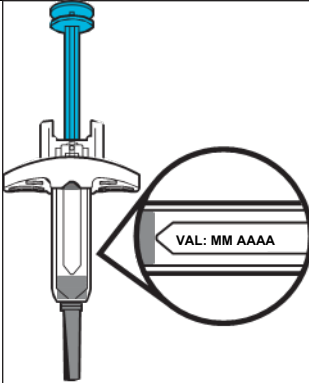
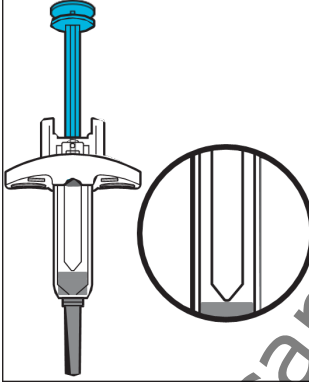
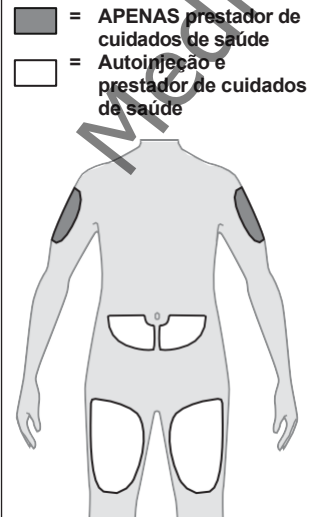


Figura A

Preparar para a injeção

Embalagem exterior contendo a seringa pré-cheia Bola de algodão ou gaze e toalhete com álcool Penso adesivo Recipiente para eliminação de objetos cortantes	1. Reunir os materiais necessários para a injeção. a. Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou bancada, num local bem iluminado. b. Retire do frigorífico a(s) embalagem(ns) exterior(es) contendo a(s) seringa(s) pré-cheia(s) necessária(s) para administrar a dose que lhe foi prescrita. c. Assegure-se de que tem os seguintes materiais (ver a Figura B): - Embalagem exterior contendo a seringa pré-cheia Não incluídos na embalagem exterior: - Bola de algodão ou gaze - Penso adesivo - Recipiente para eliminação de objetos cortantes - Toalhete com álcool
VAL: MM AAAA 90 mg EXP: MM YYYY	2. Verificar o prazo de validade na embalagem exterior (ver a Figura C). • Não utilize após o prazo de validade. Se o prazo de validade já tiver passado, devolva toda a embalagem à farmácia.

Figura C  Figura D	3. Aguardar 30 minutos. a. Abra a embalagem exterior. Pegando na seringa pelo corpo, retire a seringa pré-cheia para fora da embalagem exterior. b. Deixe a seringa pré-cheia fora da caixa durante cerca de 30 minutos à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C), para permitir que aqueça (ver a Figura D). • Isso permitirá que o líquido atinja uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente). • Não aqueça a seringa pré-cheia utilizando fontes de calor, como água quente ou um micro-ondas. • Não segure pela haste do êmbolo ou pela capsula de fecho. • Não puxe a haste do êmbolo para trás em nenhuma altura.
 Figura E	4. Inspeccionar a seringa pré-cheia. a. Olhe para a seringa pré-cheia e certifique-se de que tem o medicamento correto (Qoyvolma) e a dose correta. b. Verifique a(s) seringa(s) pré-cheia(s) para se certificar de que o número de seringas pré-cheias e a dosagem estão corretos: • Se a sua dose for 90 mg, receberá uma seringa pré-cheia de Qoyvolma 90 mg. c. Olhe para a seringa pré-cheia e certifique-se de que não está rachada ou danificada. d. Verifique o prazo de validade no rótulo da seringa pré-cheia (ver a Figura E). • Não utilize após o prazo de validade. • Não agite a seringa pré-cheia.
 Figura F	5. Inspeccionar o medicamento. a. Olhe para o medicamento e confirme que o líquido é transparente a ligeiramente opalescente e incolor a amarelo pálido (ver a Figura F). • Não utilize a seringa pré-cheia se o líquido apresentar mudança de cor ou turvação. • Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isso é normal.
 Figura G	6. Escolher um local de injeção adequado (ver a Figura G). a. Pode injetar nos locais seguintes: - Parte superior das suas coxas. - Parte inferior do seu abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do seu umbigo. - Face externa da parte superior do braço, se for prestador de cuidados de saúde. • Não injete em sinais, cicatrizes, hematomas (nódos-negras) ou áreas nas quais a pele esteja sensível, vermelha, dura ou com fissuras. Se possível, não utilize áreas da pele que apresentem sinais de psoríase. • Não injete através da roupa. b. Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos 2,5 cm afastado da área utilizada para a última injeção.

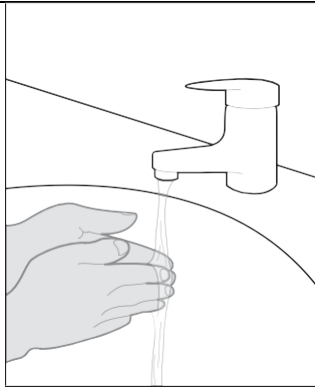


Figura H

7. Lavar as mãos.

- a. Lave as mãos com sabonete e água e seque-as muito bem (ver a **Figura H**).

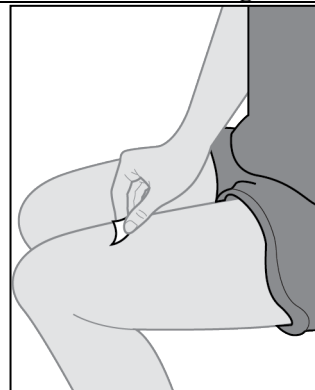


Figura I

8. Limpar o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com um toalhete com álcool, utilizando um movimento circular (ver a **Figura I**).
- b. Deixe que a pele seque antes de injetar.
 - **Não** sopre nem volte a tocar no local da injeção antes de administrar a injeção.

Administrar a injeção

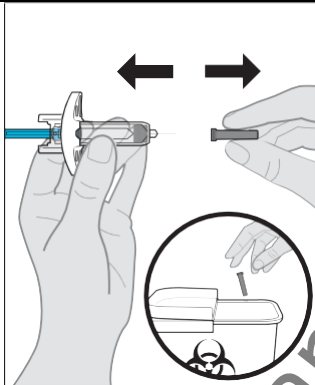
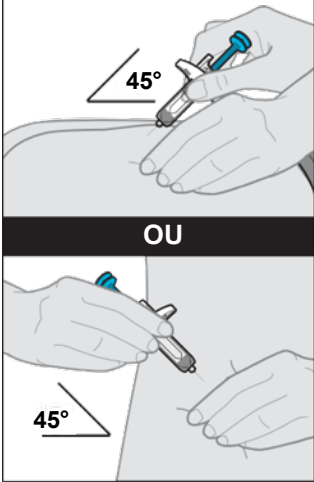
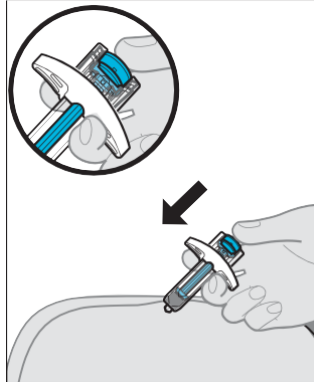
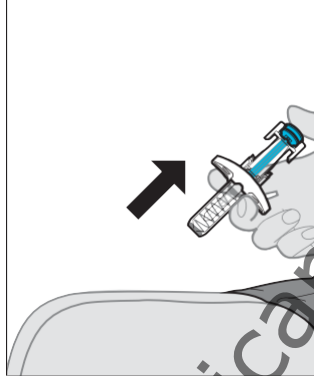


Figura J

9. Retirar a cápsula de fecho.

- a. Quando estiver pronto(a) para injetar Qoyvolma, retire a cobertura da agulha segurando no corpo da seringa pré-cheia com uma mão, entre o polegar e o indicador (ver a **Figura J**).
 - **Não** segure na haste do êmbolo enquanto retira a cápsula de fecho.
 - Poderá observar uma bolha de ar na seringa pré-cheia ou algumas gotas de líquido na ponta da agulha. Isso é normal.
- b. Elimine imediatamente a cápsula de fecho num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 14** e a **Figura J**).
 - **Não** utilize a seringa pré-cheia se tiver sido deixada cair sem a cobertura da agulha colocada. Se isso acontecer, queira contactar o seu médico ou farmacêutico.
 - Injete a dose prontamente após retirar a cobertura da agulha.
 - **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na seringa pré-cheia.
 - **Não** toque na agulha. Se o fizer, isso poderá resultar numa lesão por picada de agulha.

	10. Introduzir a seringa pré-cheia no local da injeção. - Segure no corpo da seringa pré-cheia com uma mão, entre o polegar e o indicador. - Utilize a outra mão para apertar suavemente a pele limpa entre o polegar e o indicador. Não aperte com força. <i>Nota:</i> Apertar a pele é importante para assegurar que injeta sob a pele (na gordura), mas não mais profundamente (no músculo). - Com um movimento rápido e súbito, introduza a agulha completamente na prega de pele num ângulo de 45 graus (ver a Figura K). Não puxe a haste do êmbolo para trás em nenhuma altura.
Figura K 	11. Administrar a injeção. - Depois de a agulha estar introduzida, deixe de apertar a pele. - Empurre devagar a haste do êmbolo completamente para baixo até que a dose completa do medicamento seja injetada e a seringa fique vazia (ver a Figura L). Não altere a posição da seringa pré-cheia depois de iniciar a injeção. - Se a haste do êmbolo não for completamente empurrada, a proteção da agulha não se irá estender para cobrir a agulha quando for retirada.
Figura L  Figura M	12. Retirar a seringa pré-cheia do local da injeção. - Depois de a seringa pré-cheia estar vazia, à medida que a agulha é retirada, retire lentamente a agulha levantando o polegar da haste do êmbolo até que a agulha esteja completamente coberta pela proteção da agulha (ver a Figura M). Se a agulha não estiver coberta, prossiga com a eliminação cuidadosa da seringa (ver o Passo 14. Eliminar Qoyvolma). Não reutilize a seringa pré-cheia. Não esfregue o local da injeção.

Depois da injeção

13. Cuidar do local da injeção. Se ocorrer algum sangramento, trate o local da injeção pressionando suavemente — não esfregando — uma bola de algodão ou gaze sobre o local e aplicando um penso adesivo, se necessário.
--

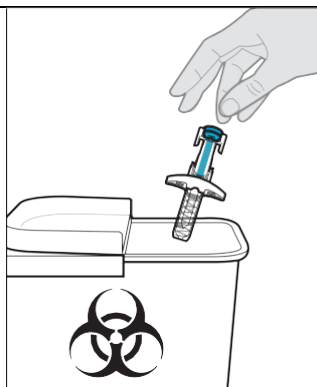


Figura N

14. Eliminar Qoyvolma.

- a. Imediatamente após a utilização, coloque a seringa pré-cheia usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver a **Figura N**).
- b. Não deite fora (não elimine) a seringa pré-cheia no seu lixo doméstico.
 - Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico que possa fechar e seja resistente a perfurações.
 - Para a sua segurança e a sua saúde, bem como para as de terceiros, as agulhas e as seringas usadas nunca podem ser reutilizadas. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.
 - **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.

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 45 mg solução injetável em caneta 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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.
- 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como utilizar Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma administrado utilizando a caneta pré-cheia é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas – em adultos
- Artrite psoriática – em adultos
- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos
- Colite ulcerosa 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. Qoyvolma irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

Qoyvolma administrado utilizando a caneta pré-cheia 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.

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, Qoyvolma 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe prescritos medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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** nas 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 ustecinumab 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma caneta pré-cheia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com psoríase ou doença de Crohn porque não foi estudado nesse grupo etário. Em vez disso, deve utilizar-se a seringa pré-cheia ou o frasco para injetáveis para crianças com 6 anos de idade ou mais e adolescentes com psoríase. A solução para perfusão, frasco para injetáveis ou seringa pré-cheia devem ser usados, em alternativa, em crianças com doença de Crohn que pesem pelo menos 40 kg de peso.

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática, colite ulcerosa ou em crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg, porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 bebê nos primeiros doze meses após o nascimento se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,02 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Qoyvolma

Qoyvolma deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ou Colite Ulcerosa

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

Como é administrado Qoyvolma

- Qoyvolma 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 Qoyvolma.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de Qoyvolma. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar Qoyvolma a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar Qoyvolma, 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 Qoyvolma do que deveria

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais Qoyvolma 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 Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 imunitário 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vómitos
- 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar.
- Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Se necessário, as canetas individuais pré-cheias de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz. Tome nota da data quando a caneta pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico no espaço para o efeito na embalagem exterior. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Elimine a caneta se não foi utilizada dentro do espaço de 31 dias conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite as canetas pré-cheias de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a amarela pálida. A solução pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 caneta pré-cheia de vidro de dose única de 1 ml. Cada caneta pré-cheia contém 45 mg de ustecinumab em 0,5 ml de solução injetável.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel.: +356 2093 9800

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde irá ajudá-lo(a) com a sua primeira injeção. Contudo, o seu médico poderá decidir, juntamente consigo, que pode autoinjetar Qoyvolma. Se isso acontecer, será instruído(a) sobre como injetar Qoyvolma. Fale com o seu médico se tiver quaisquer dúvidas sobre como administrar uma autoinjeção.

Informações importantes

- Utilize a caneta pré-cheia **apenas** se o seu profissional de saúde lhe deu formação sobre a forma correta de preparar e administrar uma injeção. **Não tente injetar-se a si próprio sem antes ter recebido formação do seu médico.**
- **Não reutilize a caneta pré-cheia.**
- **Não** abra a embalagem exterior selada até estar pronto(a) para utilizar a caneta pré-cheia.
- **Não** retire a cápsula de fecho até imediatamente antes de administrar a injeção.
- **Não** misture Qoyvolma com outros líquidos injetáveis.
- **Não** utilize se a caneta pré-cheia estiver rachada ou danificada.
- **Não** utilize o medicamento se o prazo de validade tiver expirado.
- **Não** partilhe a caneta pré-cheia com ninguém.
- A caneta pré-cheia não pode ser reutilizada. Elimine a caneta pré-cheia usada imediatamente após a utilização num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 15. Eliminar a caneta pré-cheia**).

Conservar a caneta pré-cheia

- **Manter a caneta pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.** Este medicamento contém peças pequenas.
- Conservar a caneta pré-cheia no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- **Não** congelar a caneta pré-cheia.
- Se necessário, as canetas pré-cheias individuais de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz.
- Anotar a data em que as canetas pré-cheias são retiradas pela primeira vez do frigorífico, nos espaços fornecidos na embalagem exterior.
- Em qualquer momento antes do fim do período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico **uma única vez** e aí conservado até ao prazo de validade original.
- Conservar este medicamento selado dentro da respetiva embalagem exterior para o proteger da luz.
- **Não** utilizar a caneta pré-cheia caso tenha sido deixada exposta à luz solar direta.
- **Não** agitar as canetas pré-cheias de Qoyvolma. Uma agitação com força pode danificar o medicamento.
- **Não** utilizar o medicamento se tiver sido agitado.
- **Não** utilizar a caneta pré-cheia se tiver caído numa superfície dura.
- Manter sempre a caneta pré-cheia seca.

Componentes da caneta pré-cheia de Qoyvolma (ver a Figura A)

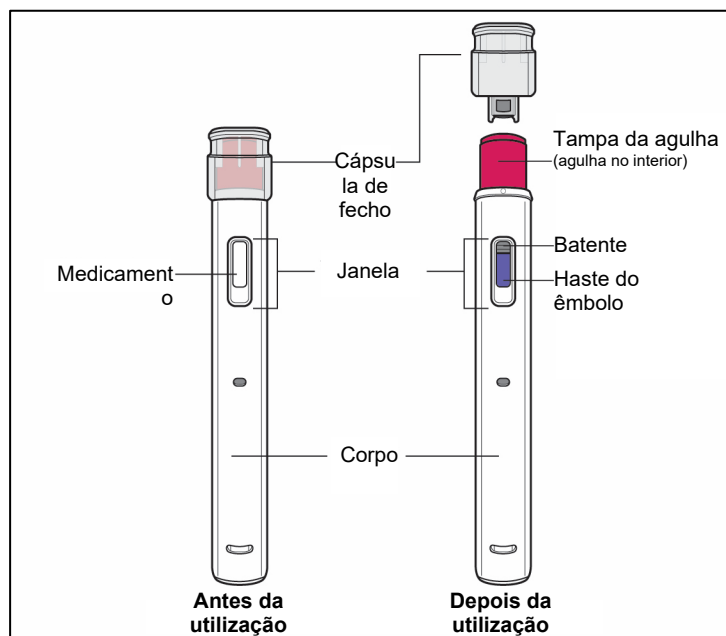


Figura A

Preparar para a injeção

1. Reunir os materiais necessários para a injeção.

- Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou bancada, num local bem iluminado.
- Retire do frigorífico a(s) embalagem(ns) exterior(es) contendo a(s) canetas(s) pré-cheia(s).
 - Dependendo da dose que lhe foi prescrita pelo seu profissional de saúde, poderá ter de preparar mais de uma caneta pré-cheia e injetar o conteúdo de todas.
- Assegure-se de que tem os seguintes materiais (ver a **Figura B**):

- Embalagem exterior contendo a caneta pré-cheia

Não incluídos na embalagem exterior:

- Bola de algodão ou gaze
- Toalhete com álcool
- Penso adesivo
- Recipiente para eliminação de objetos cortantes

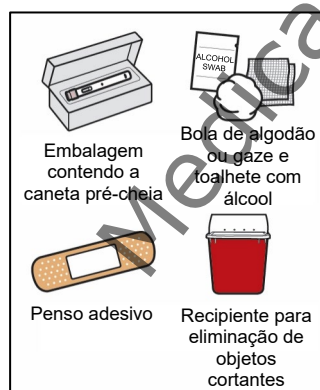


Figura B

2. Verificar o prazo de validade na embalagem exterior (ver a Figura C).

- Não utilize após o prazo de validade. Se o prazo de validade já tiver passado, devolva toda a embalagem à farmácia.

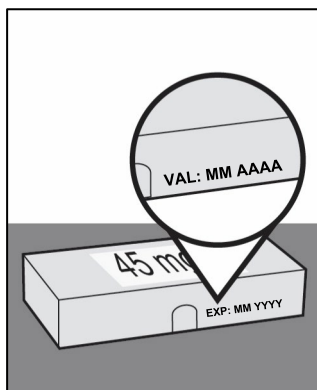


Figura C

3. Aguardar 30 minutos.

- Abra a embalagem exterior e retire a caneta pré-cheia.
- Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante cerca de 30 minutos, para permitir que aqueça (ver a **Figura D**).
 - Isso permitirá que o líquido atinja uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente).
 - Não** aqueça a caneta pré-cheia utilizando fontes de calor, como água quente ou um micro-ondas.

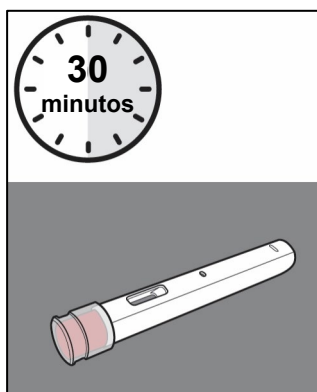


Figura D

4. Inspeccionar a caneta pré-cheia.

- Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que tem o medicamento correto (Qoyvolma) e a dose correta.
- Verifique a(s) caneta(s) pré-cheia(s) para se certificar de que o número de canetas pré-cheias está correto:
 - Se a sua dose for 45 mg, receberá uma caneta pré-cheia de Qoyvolma 45 mg.
 - Se a sua dose for 90 mg, receberá duas canetas pré-cheia de Qoyvolma 45 mg e precisará de administrar duas autoinjeções.** Escolha dois locais diferentes para essas injeções (p. ex., uma injeção na coxa direita e a outra injeção na coxa esquerda) e administre as injeções uma a seguir à outra.
- Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que não está rachada ou danificada.
- Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta pré-cheia (ver a **Figura E**).
 - Não** agite a caneta pré-cheia.
 - Não** utilize a caneta pré-cheia se:
 - a deixou cair numa superfície dura.
 - está rachada ou danificada.
 - o prazo de validade expirou.

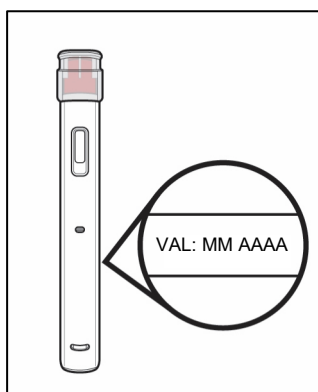


Figura E

5. Inspeccionar o medicamento.

- a. Olhe para o medicamento e confirme que o líquido é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido (ver a **Figura F**).
 - **Não** utilize a caneta pré-cheia se o líquido apresentar mudança de cor, turvação ou tiver partículas grandes.
 - Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isso é normal.

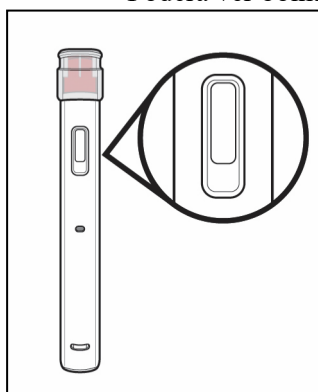


Figura F

6. Escolher um local de injeção adequado (ver a Figura G):

- a. Pode injetar nos locais seguintes:
 - Zona da frente da parte superior das suas coxas.
 - Parte inferior do seu abdômen, exceto nos 5 cm ao redor do seu umbigo.
 - Face externa da parte superior do braço, se for um cuidador.
- **Não** injete em sinais, cicatrizes, hematomas (nódos negros) ou áreas nas quais a pele esteja sensível, vermelha, dura ou com fissuras. Se possível, **não** utilize áreas da pele que apresentem sinais de psoríase.
- **Não** injete através da roupa.
- b. Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos 2,5 cm afastado da área utilizada para a última injeção.

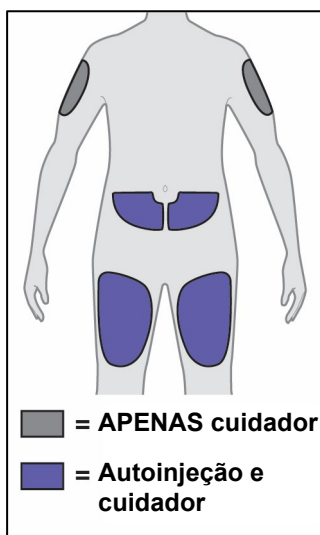


Figura G

7. Lavar as mãos.

- a. Lave as mãos com sabonete e água e seque-as muito bem (ver a **Figura H**).

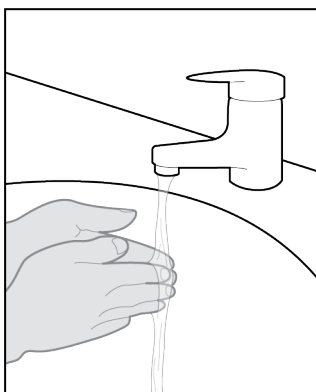


Figura H

8. Limpar o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com um toalhete com álcool, utilizando um movimento circular (ver a **Figura I**).
 - b. Deixe que a pele seque antes de injetar.
- **Não** sobre nem volte a tocar no local da injeção antes de administrar a injeção.

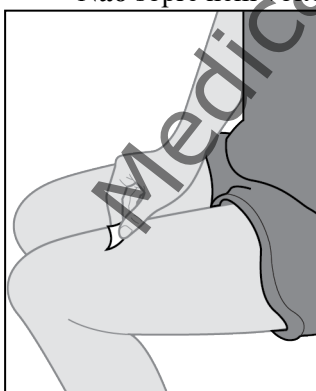


Figura I

Administrar a injeção

9. Retirar a cápsula de fecho.

- a. Segure na caneta pré-cheia pelo corpo do injetor com uma mão, com a cápsula de fecho para cima. Tire a cápsula de fecho a direito e com cuidado com a outra mão (ver a **Figura J**).
 - **Não** retire a cápsula de fecho até estar pronto para injetar.
 - É normal ver algumas gotas de líquido a sair da ponta da agulha.
 - **Não** toque na agulha ou na tampa da agulha. Se o fizer, pode picar-se na agulha, pois a agulha está dentro da respetiva tampa.
 - **Injete QOYVOLMA nos 5 minutos seguintes a retirar a cápsula de fecho.**
 - **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia.
- b. Elimine imediatamente a cápsula de fecho num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 15** e a **Figura J**).

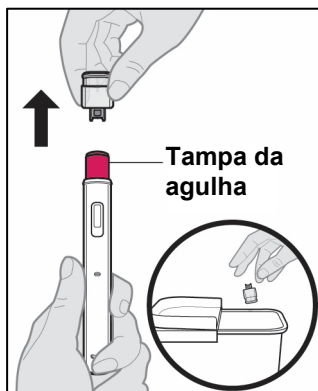


Figura J

10. Colocar a caneta pré-cheia no local da injeção.

- a. Segure na caneta pré-cheia de modo a conseguir ver a janela.
- b. Sem fazer pregas ou esticar a pele, coloque a caneta pré-cheia sobre o local da injeção fazendo um ângulo de 90 graus (ver a **Figura K**).

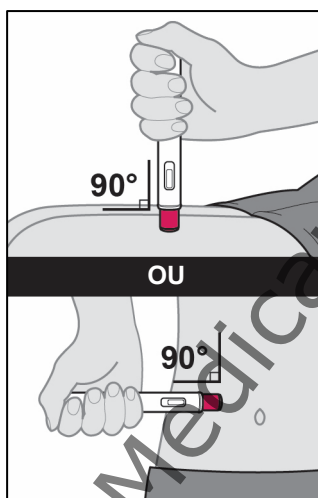


Figura K

11. Administrar a injeção.

- a. Pressione a caneta pré-cheia **com firmeza** contra a pele. Quando a injeção começa, vai ouvir um 1.º “clique” e a haste do êmbolo lilás claro começa a encher a janela (ver a **Figura L**).
- b. Continue a manter a caneta pré-cheia pressionada **com firmeza** contra a pele e esteja atento ao 2.º “clique” (ver a **Figura L**).
 - **Não** altere a posição da caneta pré-cheia depois de iniciar a injeção.
- c. Depois de ouvir o 2.º “clique”, continue a manter a caneta pré-cheia pressionada **com firmeza** contra a pele e **conte lentamente até 5** para garantir que injetou a dose completa.



Figura L

12. Retirar a caneta pré-cheia do local da injeção.

- a. Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que a haste do êmbolo lilás claro com o batente cinzento está a encher a janela completamente.
 - Poderá ver o batente cinzento na janela. Isto é normal.
 - Se a janela não ficar completamente lilás claro ou se o medicamento ainda está a ser injetado, isto significa que não recebeu uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde imediatamente.
- b. Retire a caneta pré-cheia da sua pele (ver a Figura M).
 - Depois de retirar a caneta pré-cheia do local de injeção, a agulha fica automaticamente tapada (ver a Figura N). **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta.
 - **Não** reutilize a caneta pré-cheia.
 - **Não** esfregue o local da injeção.

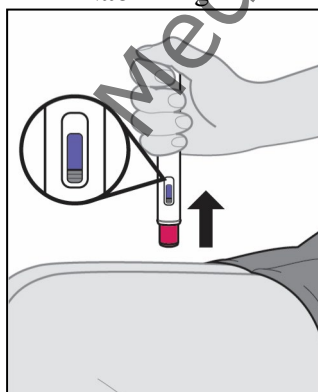


Figura M

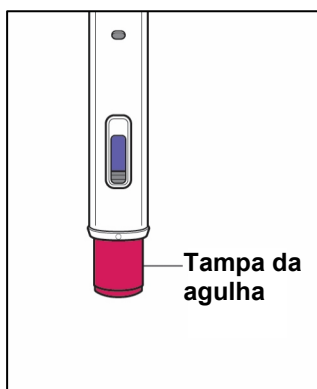


Figura N

13. Se a sua dose exigir 2 injeções, injete a segunda dose.

- a. Se receber duas canetas pré-cheias de 45 mg para uma dose de 90 mg, repita imediatamente os **Passos 5-12**.
 - Administre as injeções uma a seguir à outra.
 - **Escolha um local diferente para a segunda injeção.**

Depois da injeção

14. Cuidar do local da injeção.

- a. Se ocorrer algum sangramento, trate o local da injeção pressionando suavemente — não esfregando — uma bola de algodão ou gaze sobre o local e aplicando um penso adesivo, se necessário.

15. Eliminar a caneta pré-cheia.

- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia.
- a. Deite fora a caneta pré-cheia usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico (ver a **Figura O**).
- b. O toalhete com álcool e a embalagem podem ser colocados no lixo doméstico.
- **Não** deite fora (não elimine) a caneta pré-cheia no seu lixo doméstico
 - Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico:
 - de plástico duro,
 - com uma tampa que possa ser fechada hermeticamente, resistente a perfurações, que não permita a saída dos objetos cortantes,
 - que se mantenha na vertical e estável durante a utilização,
 - resistente a fugas, e
 - devidamente rotulado para avisar contra os resíduos perigosos dentro do recipiente.

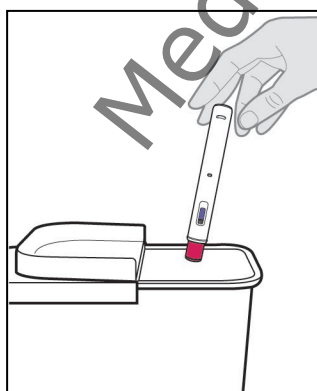


Figura O

Folheto Informativo: Informação para o utilizador

Qoyvolma 90 mg solução injetável em caneta 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 com atenção todo este folheto antes de começar a 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.
- 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 Qoyvolma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma
3. Como utilizar Qoyvolma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Qoyvolma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Qoyvolma e para que é utilizado

O que é Qoyvolma

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

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

Para que é utilizado Qoyvolma

Qoyvolma administrado utilizando a caneta pré-cheia é utilizado para tratar as seguintes doenças inflamatórias:

- Psoríase em placas – em adultos
- Artrite psoriática – em adultos
- Doença de Crohn moderada a grave – em adultos
- Colite ulcerosa 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. Qoyvolma irá reduzir a inflamação e outros sinais da doença.

Qoyvolma administrado utilizando a caneta pré-cheia 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.

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, Qoyvolma 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 Qoyvolma para reduzir os sinais e sintomas da sua doença.

Colite ulcerosa

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

2. O que precisa de saber antes de utilizar Qoyvolma

Não utilize Qoyvolma

- **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 Qoyvolma.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de utilizar Qoyvolma. 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 Qoyvolma. Se o seu médico pensar que está em risco de tuberculose, podem ser-lhe prescritos medicamentos para a tratar.

Esteja atento(a) aos efeitos indesejáveis graves

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

Antes de utilizar Qoyvolma informe o seu médico:

- **Se alguma vez teve uma reação alérgica a ustecinumab.** Fale com o seu médico se não tem a certeza.
- **Se alguma vez teve qualquer tipo de cancro** – isto porque imunossuppressores como Qoyvolma 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** nas 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 ustecinumab 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 ustecinumab 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 Qoyvolma.

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 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 alterações visuais ou da fala.

Crianças e adolescentes

Qoyvolma caneta pré-cheia não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com psoríase ou doença de Crohn porque não foi estudado nesse grupo etário. Em vez disso, deve utilizar-se a seringa pré-cheia ou o frasco para injetáveis para crianças com 6 anos de idade ou mais e adolescentes com psoríase. A solução para perfusão, frasco para injetáveis ou seringa pré-cheia devem ser usados, em alternativa, em crianças com doença de Crohn que pesem pelo menos 40 kg de peso.

Qoyvolma não é recomendado para utilização em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos com artrite psoriática, colite ulcerosa ou em crianças com doença de Crohn que pesam menos de 40 kg, porque não foi estudado nesse grupo etário.

Outros medicamentos, vacinas e Qoyvolma

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 Qoyvolma.
- Se tiver recebido Qoyvolma durante a gravidez, informe o médico do seu bebé sobre o seu tratamento com Qoyvolma 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 Qoyvolma durante a gravidez, exceto se o médico do seu bebé recomendar o contrário.

Gravidez e amamentação

- Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, peça aconselhamento ao seu médico antes de tomar este medicamento.
- Não foi observado um risco aumentado de defeitos à nascença em bebés expostos a ustecinumab no útero. No entanto, existe experiência limitada com ustecinumab em mulheres grávidas. É, por isso, preferível evitar a utilização de Qoyvolma na gravidez.
- Se é uma mulher com potencial para engravidar, é aconselhada a evitar ficar grávida e deverá utilizar um método contraceptivo adequado durante o tratamento com Qoyvolma e até 15 semanas após a última administração de Qoyvolma.
- O ustecinumab pode passar através da placenta para o feto. Se tiver recebido Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma - não faça ambos.

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

Qoyvolma contém polissorbato 80

Qoyvolma contém 0,04 mg de polissorbato 80 (E433) em cada unidade de dose que é equivalente a 0,04 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tem alguma alergia.

3. Como utilizar Qoyvolma

Qoyvolma deverá ser utilizado sob a orientação e supervisão de um médico com experiência no tratamento das doenças para as quais Qoyvolma 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 Qoyvolma é administrada

O seu médico decidirá qual a quantidade de Qoyvolma 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 Qoyvolma. 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 ou Colite Ulcerosa

- Durante o tratamento, a primeira dose de aproximadamente 6 mg/kg de Qoyvolma 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 Qoyvolma 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 Qoyvolma em intervalos de 8 semanas. O seu médico irá decidir quando deve receber a próxima dose.

Como é administrado Qoyvolma

- Qoyvolma 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 Qoyvolma.
- No entanto, você e o seu médico podem decidir que é capaz de administrar a sua própria injeção de Qoyvolma. Neste caso, irá ser instruído sobre como injetar Qoyvolma a si próprio.
- Para instruções sobre como injetar Qoyvolma, 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 Qoyvolma do que deveria

Caso tenha utilizado ou lhe tenha sido administrado mais Qoyvolma 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 Qoyvolma

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 Qoyvolma

Não é perigoso deixar de utilizar Qoyvolma. 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 ustecinumab (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 Qoyvolma 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).

Qoyvolma 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 imunitário 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 Qoyvolma. 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 Qoyvolma 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
- Vómitos
- 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 pustulosa)
- 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 Qoyvolma

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C). Não congelar.
- Manter a caneta pré-cheia dentro da embalagem exterior para proteger da luz.
- Se necessário, as canetas individuais pré-cheias de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz. Tome nota da data quando a caneta pré-cheia é removida pela primeira vez do frigorífico no espaço para o efeito na embalagem exterior. Em qualquer momento antes do fim deste período de 31 dias à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico uma única vez e aí conservado até ao prazo de validade original. Elimine a caneta se não foi utilizada dentro do espaço de 31 dias conservada à temperatura ambiente ou dentro do prazo de validade original, aquele que ocorrer primeiro.
- Não agite as canetas pré-cheias de Qoyvolma. 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 “VAL”. 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 Qoyvolma 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.

Qoyvolma 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 Qoyvolma

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

Qual o aspeto de Qoyvolma e conteúdo da embalagem

Qoyvolma é uma solução injetável transparente a ligeiramente opalescente (com um brilho pérola), incolor a amarela pálida. A solução pode conter algumas pequenas partículas de proteína translúcidas ou brancas. Apresenta-se numa embalagem de cartão contendo 1 caneta pré-cheia de vidro de dose única de 1 ml. Cada caneta pré-cheia contém 90 mg de ustecinumab em 1 ml de solução injetável.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Mint Health Ltd
Tel.: +356 2093 9800

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

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

Nederland

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

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

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: <https://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

Instruções para administração

No início do tratamento, o seu prestador de cuidados de saúde irá ajudá-lo(a) com a sua primeira injeção. Contudo, o seu médico poderá decidir, juntamente consigo, que pode autoinjetar Qoyvolma. Se isso acontecer, será instruído(a) sobre como injetar Qoyvolma. Fale com o seu médico se tiver quaisquer dúvidas sobre como administrar uma autoinjeção.

Informações importantes

- Utilize a caneta pré-cheia **apenas** se o seu profissional de saúde lhe deu formação sobre a forma correta de preparar e administrar uma injeção. **Não tente injetar-se a si próprio sem antes ter recebido formação do seu médico.**
- **Não reutilize a caneta pré-cheia.**
- **Não** abra a embalagem exterior selada até estar pronto(a) para utilizar a caneta pré-cheia.
- **Não** retire a cápsula de fecho até imediatamente antes de administrar a injeção.
- **Não** misture Qoyvolma com outros líquidos injetáveis.
- **Não** utilize se a caneta pré-cheia estiver rachada ou danificada.
- **Não** utilize o medicamento se o prazo de validade tiver expirado.
- **Não** partilhe a caneta pré-cheia com ninguém.
- A caneta pré-cheia não pode ser reutilizada. Elimine a caneta pré-cheia usada imediatamente após a utilização num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 14. Eliminar a caneta pré-cheia**).

Conservar a caneta pré-cheia

- **Manter a caneta pré-cheia fora da vista e do alcance das crianças.** Este medicamento contém peças pequenas.
- Conservar a caneta pré-cheia no frigorífico entre 2 °C e 8 °C.
- **Não** congelar a caneta pré-cheia.
- Se necessário, as canetas pré-cheias individuais de Qoyvolma podem também ser conservadas à temperatura ambiente até 25 °C por um período de tempo único máximo até 31 dias, na embalagem de origem para proteger da luz.
- Anotar a data em que as canetas pré-cheias são retiradas pela primeira vez do frigorífico, nos espaços fornecidos na embalagem exterior.
- Em qualquer momento antes do fim do período de conservação à temperatura ambiente, o medicamento pode ser novamente colocado no frigorífico **uma única vez** e aí conservado até ao prazo de validade original.
- Conservar este medicamento selado dentro da respetiva embalagem exterior para o proteger da luz.
- **Não** utilizar a caneta pré-cheia caso tenha sido deixada exposta à luz solar direta.
- **Não** agitar as canetas pré-cheias de Qoyvolma. Uma agitação com força pode danificar o medicamento.
- **Não** utilizar o medicamento se tiver sido agitado.
- **Não** utilizar a caneta pré-cheia se tiver caído numa superfície dura.
- Manter sempre a caneta pré-cheia seca.

Componentes da caneta pré-cheia de Qoyvolma (ver a Figura A)

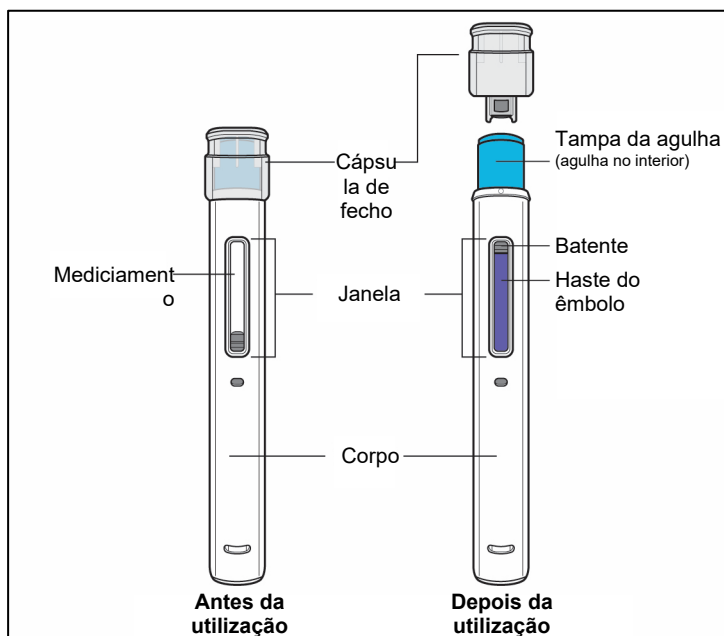


Figura A

Preparar para a injeção

1. Reunir os materiais necessários para a injeção.

- Prepare uma superfície limpa e plana, como uma mesa ou bancada, num local bem iluminado.
- Retire do frigorífico 1 embalagem exterior contendo a caneta pré-cheia.
- Assegure-se de que tem os seguintes materiais (ver a **Figura B**):
 - Embalagem exterior contendo a caneta pré-cheia

Não incluídos na embalagem exterior:

- Bola de algodão ou gaze
- Toallete com álcool
- Penso adesivo
- Recipiente para eliminação de objetos cortantes

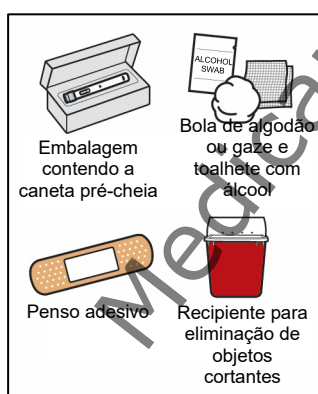


Figura B

2. Verificar o prazo de validade na embalagem exterior (ver a Figura C).

- **Não** utilize após o prazo de validade. Se o prazo de validade já tiver passado, devolva toda a embalagem à farmácia.

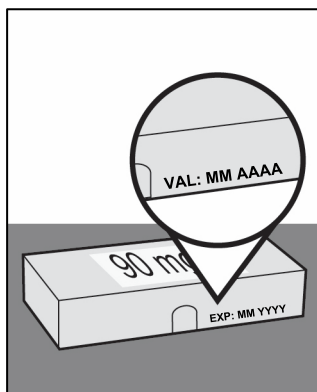


Figura C

3. Aguardar 30 minutos.

- a. Abra a embalagem exterior e retire a caneta pré-cheia.
- b. Deixe a caneta pré-cheia à temperatura ambiente (20 °C a 25 °C) durante cerca de 30 minutos, para permitir que aqueça (ver a **Figura D**).
 - Isso permitirá que o líquido atinja uma temperatura confortável para a injeção (temperatura ambiente).
 - **Não** aqueça a caneta pré-cheia utilizando fontes de calor, como água quente ou um micro-ondas.

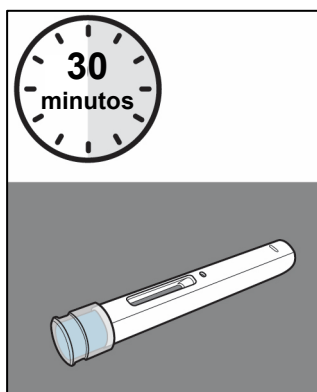


Figura D

4. Inspeccionar a caneta pré-cheia.

- a. Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que tem o medicamento correto (Qoyvolma) e a dose correta.
 - Se a sua dose for 90 mg, receberá uma caneta pré-cheia de Qoyvolma 90 mg.
- b. Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que não está rachada ou danificada.
- c. Verifique o prazo de validade no rótulo da caneta pré-cheia (ver a **Figura E**).
- **Não** agite a caneta pré-cheia.
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se:
 - a deixou cair numa superfície dura.
 - está rachada ou danificada.
 - o prazo de validade expirou.

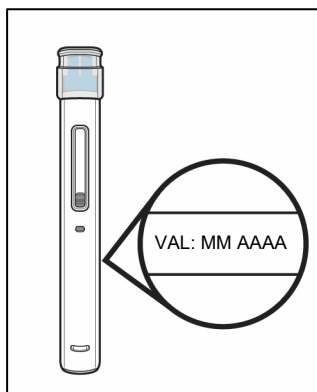


Figura E

5. Inspeccionar o medicamento.

- a. Olhe para o medicamento e confirme que o líquido é transparente a ligeiramente opalescente, incolor a amarelo pálido (ver a **Figura F**).
- **Não** utilize a caneta pré-cheia se o líquido apresentar mudança de cor, turvação ou tiver partículas grandes.
- Poderá ver bolhas de ar no líquido. Isso é normal.

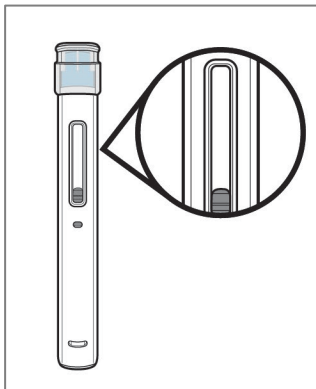


Figura F

6. Escolher um local de injeção adequado (ver a Figura G):

- a. Pode injetar nos locais seguintes:
 - Zona da frente da parte superior das suas coxas.
 - Parte inferior do seu abdómen, exceto nos 5 cm ao redor do seu umbigo.
 - Face externa da parte superior do braço, se for um cuidador.
- **Não** injete em sinais, cicatrizes, hematomas (nódos negros) ou áreas nas quais a pele esteja sensível, vermelha, dura ou com fissuras. Se possível, **não** utilize áreas da pele que apresentem sinais de psoríase.
- **Não** injete através da roupa.
- b. Escolha um local de injeção diferente para cada nova injeção, pelo menos 2,5 cm afastado da área utilizada para a última injeção.

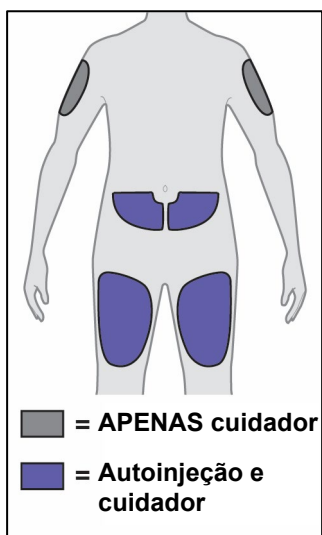


Figura G

7. Lavar as mãos.

- a. Lave as mãos com sabonete e água e seque-as muito bem (ver a **Figura H**).

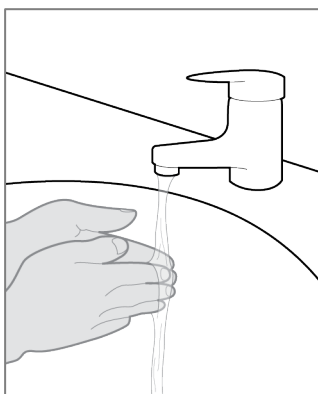


Figura H

8. Limpar o local da injeção.

- a. Limpe o local da injeção com um toalhete com álcool, utilizando um movimento circular (ver a **Figura I**).
 - b. Deixe que a pele seque antes de injetar.
- **Não** sobre nem volte a tocar no local da injeção antes de administrar a injeção.

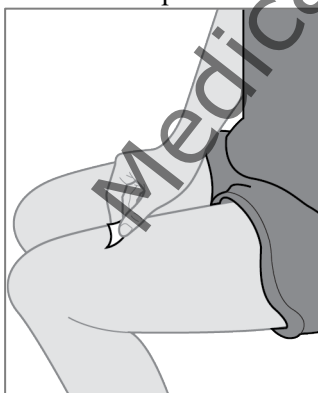


Figura I

Administrar a injeção

9. Retirar a cápsula de fecho.

- a. Segure na caneta pré-cheia pelo corpo do injetor com uma mão com a cápsula de fecho para cima. Tire a cápsula de fecho a direito e com cuidado com a outra mão (ver a **Figura J**).
- **Não** retire a cápsula de fecho até estar pronto para injetar.
 - É normal ver algumas gotas de líquido a sair da ponta da agulha.
- **Não** toque na agulha ou na tampa da agulha. Se o fizer, pode picar-se na agulha, pois a agulha está dentro da respetiva tampa.
 - **Injete Qoyvolma nos 5 minutos seguintes a retirar a cápsula de fecho.**
- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia.
- b. Elimine imediatamente a cápsula de fecho num recipiente para eliminação de objetos cortantes (ver o **Passo 14** e a **Figura J**).

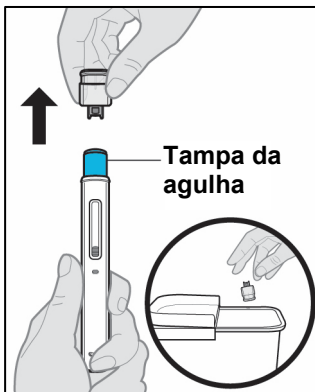


Figura J

10. Colocar a caneta pré-cheia no local da injeção.

- a. Segure na caneta pré-cheia de modo a conseguir ver a janela.
- b. Sem fazer pregas ou esticar a pele, coloque a caneta pré-cheia sobre o local da injeção fazendo um ângulo de 90 graus (ver a **Figura K**).

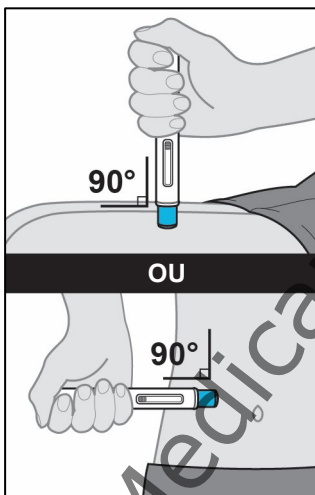


Figura K

11. Administrar a injeção.

- a. Pressione a caneta pré-cheia **com firmeza** contra a pele. Quando a injeção começa, vai ouvir um 1.º “clique” e a haste do êmbolo lilás claro começa a encher a janela (ver a **Figura L**).
- b. Continue a manter a caneta pré-cheia pressionada **com firmeza** contra a pele e esteja atento ao 2.º “clique” (ver a **Figura L**).
- **Não** altere a posição da caneta pré-cheia depois de iniciar a injeção.
- c. Depois de ouvir o 2.º “clique”, continue a manter a caneta pré-cheia pressionada **com firmeza** contra a pele e **conte lentamente até 5** para garantir que injetou a dose completa.



Figura L

12. Retirar a caneta pré-cheia do local da injeção.

- Olhe para a caneta pré-cheia e certifique-se de que a haste do êmbolo lilás claro com o batente cinzento está a encher a janela completamente.
 - Poderá ver o batente cinzento na janela. Isto é normal.
 - Se a janela não ficar completamente lilás claro ou se o medicamento ainda está a ser injetado, isto significa que não recebeu uma dose completa. Contacte o seu profissional de saúde imediatamente.
- Retire a caneta pré-cheia da sua pele (ver a **Figura M**).
 - Depois de retirar a caneta pré-cheia do local de injeção, a agulha fica automaticamente tapada (ver a **Figura N**). **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta.
 - Não** reutilize a caneta pré-cheia.
 - Não** esfregue o local da injeção.

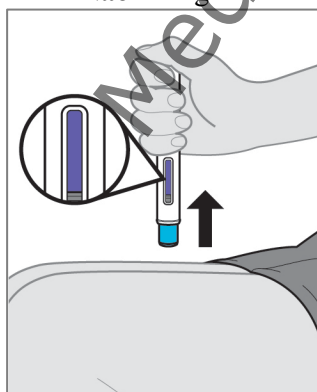


Figura M

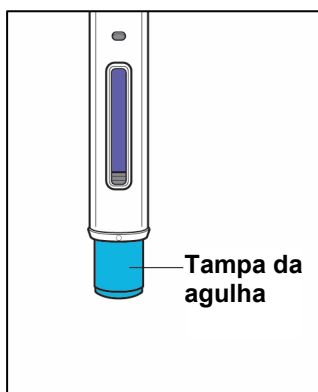


Figura N

Depois da injeção

13. Cuidar do local da injeção.

- a. Se ocorrer algum sangramento, trate o local da injeção pressionando suavemente — não esfregando — uma bola de algodão ou gaze sobre o local e aplicando um penso adesivo, se necessário.

14. Eliminar a caneta pré-cheia.

- **Não** volte a colocar a cápsula de fecho na caneta pré-cheia.
 - a. Deite fora a caneta pré-cheia usada num recipiente para eliminação de objetos cortantes, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro ou farmacêutico (ver a **Figura O**).
 - b. O toalhete com álcool e a embalagem podem ser colocados no lixo doméstico.
- **Não** deite fora (não elimine) a caneta pré-cheia no seu lixo doméstico
 - Se não tiver um recipiente para eliminação de objetos cortantes, pode utilizar um recipiente doméstico:
 - de plástico duro,
 - com uma tampa que possa ser fechada hermeticamente, resistente a perfurações, que não permita a saída dos objetos cortantes,
 - que se mantenha na vertical e estável durante a utilização,
 - resistente a fugas, e
 - devidamente rotulado para avisar contra os resíduos perigosos dentro do recipiente.

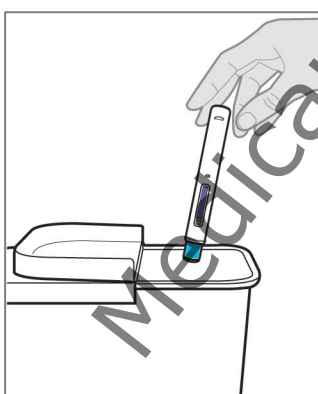


Figura O