

Qoyvolma[®] **(ustequinumabe)**

**Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos
Farmacêuticos do Brasil Ltda.**

Solução para Diluição para Infusão

**130 mg/26 mL
(5 mg/mL)**

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Qoyvolma® ustequinumabe

Qoyvolma® é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Stelara®. O desenvolvimento do **Qoyvolma®** demonstrou que ele é comparável ao Stelara® em termos de qualidade, segurança e eficácia.

APRESENTAÇÕES

Solução para diluição para infusão intravenosa de **Qoyvolma®** 130 mg/26 mL em embalagem com 1 frasco-ampola.

USO INTRAVENOSO USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução para diluição para infusão de **Qoyvolma®** contém 5 mg de ustequinumabe.
- 130 mg/26 mL (5mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, edetato dissódico di-hidratado, levometionina, sacarose, polissorbato 80 e água para injetáveis

II) INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Doença de Crohn

Qoyvolma® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias.

Colite Ulcerativa

Qoyvolma® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que têm contraindicações para tais terapias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

O ustequinumabe é um anticorpo monoclonal IgG1_{kappa} completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas: interleucina (IL)-12 e IL-23. O ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. O ustequinumabe não se liga a IL-12 nem a IL-23 pré-ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que o ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo da célula que tem o receptor. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células “natural killer” (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFNγ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL-12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de IFNγ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese.

ustequinumabe

Além disso, há evidência pré-clínica implicando a IL-23 e vias descendentes na erosão óssea e destruição óssea através do aumento do ligante do receptor ativador do fator nuclear-kappa B (RANKL), a qual ativa os osteoclastos.

Em pacientes com doença de Crohn, IL-12 e IL-23 estão elevadas nos intestinos e gânglios linfáticos. Isto é acompanhado por aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhada da IL-12 e IL-23, O ustequinumabe exerce seus efeitos clínicos na psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e na colite ulcerativa pela interrupção das cascatas das citocinas associadas às Th1 e Th17, que são fundamentais para a patologia destas doenças.

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

O uso do ustequinumabe não é indicado para pessoas com hipersensibilidade grave ao ustequinumabe ou a qualquer um dos excipientes do produto.

4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?**Rastreabilidade**

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

Infecções

O ustequinumabe é um imunossupressor seletivo e pode ter o potencial de aumentar o risco de infecções e reativar infecções latentes.

Em estudos clínicos, infecções bacterianas, fúngicas e virais graves têm sido observadas em pacientes recebendo ustequinumabe.

O ustequinumabe não deve ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso do ustequinumabe em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

Antes de iniciar o tratamento com o ustequinumabe, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. O ustequinumabe não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração do ustequinumabe. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início do ustequinumabe em pacientes com história pregressa de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem ustequinumabe devem ser monitorados rigorosamente para sinais e sintomas de tuberculose ativa durante e após o tratamento.

Os pacientes devem ser orientados a procurar ajuda médica se ocorrerem sinais ou sintomas sugestivos de infecção. Se um paciente desenvolver uma infecção grave, deve ser monitorado rigorosamente e ustequinumabe não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “8. Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Malignidades

O ustequinumabe é um imunossupressor seletivo. Agentes imunossupressores têm o potencial de aumentar o risco de malignidade. Alguns pacientes que receberam ustequinumabe em estudos clínicos desenvolveram malignidades cutâneas e não cutâneas (vide “8. Quais os males que este medicamento pode causar?”).

ustequinumabe

O ustequinumabe não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso do ustequinumabe em pacientes com história de malignidade ou continuar o tratamento em pacientes que desenvolverem uma malignidade.

Todos os pacientes, em particular aqueles com idade superior a 60 anos, com histórico de tratamento prolongado com imunossuppressores ou aqueles com um histórico de tratamento PUVA, devem ser monitorados para o aparecimento de câncer de pele que não-melanoma.

Reações de hipersensibilidade**Sistêmica**

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração do ustequinumabe deve ser descontinuada (vide “8. Quais os males este medicamento pode nos causar”).

Respiratória

Casos de alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica e pneumonia organizativa não infecciosa foram reportados durante a pós aprovação do uso de ustequinumabe. As apresentações clínicas incluíram tosse, dispnéia e infiltrados intersticiais após uma a três doses. Resultados graves incluíram insuficiência respiratória e hospitalização prolongada. Foi relatada melhora após a descontinuação do ustequinumabe e também, em alguns casos, administração de corticosteroides. Se a infecção tiver sido excluída e o diagnóstico for confirmado, descontinue o ustequinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “8. Quais os males este medicamento pode nos causar”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com o ustequinumabe.

Não existem dados disponíveis sobre a transmissão secundária de infecção por vacinas vivas em pacientes recebendo ustequinumabe. Aconselha-se precaução ao administrar algumas vacinas vivas para contatos domiciliares dos pacientes que recebem ustequinumabe devido ao risco potencial a partir do contato familiar e transmissão para o paciente.

Os pacientes que recebem ustequinumabe podem receber vacinas inativadas ou vacinas não-vivas.

O tratamento em longo prazo com o ustequinumabe não suprime a resposta imune humoral para as vacinas contra tétano ou pneumocócica polissacarídica.

Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando imunossupressor. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamento imunossupressor.

Imunossupressão

Nos estudos em psoríase, a segurança e a eficácia de ustequinumabe em combinação aos agentes imunossuppressores ou fototerapia não foram avaliadas. Nos estudos em doença de Crohn e colite ulcerativa, a segurança ou eficácia de Stelara® não pareceram ser influenciadas com o uso concomitante de imunomoduladores [6 mercaptopurina (6-MP), azatioprina (AZA), metotrexato (MTX)] ou corticosteroides. Deve-se ter cautela ao se considerar o uso concomitante de agentes imunossuppressores e Stelara® ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil *in utero*

O ustequinumabe pode passar para o seu leite materno em uma quantidade muito baixa. Se você usou ustequinumabe enquanto estava grávida, avise seu médico antes do seu bebê receber qualquer vacina, incluindo vacinas “vivas” (por exemplo vacina BCG, utilizada para prevenir tuberculose, vacina para rotavírus ou qualquer outra vacina “viva”).

Imunoterapia

O ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. O ustequinumabe pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que

ustequinumabe

tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas, especialmente para anafilaxia.

Populações especiais**Pacientes pediátricos**

Não foram conduzidos estudos específicos do ustequinumabe em pacientes pediátricos com doença de Crohn ou colite ulcerativa.

Pacientes idosos

Dos 6710 pacientes expostos ao ustequinumabe, um total de 353 tinha 65 anos ou mais (incluindo 58 pacientes com doença de Crohn e 34 pacientes com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora, no geral, não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos e nos estudos clínicos das indicações aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Gravidez, Amamentação e Fertilidade**Gravidez (Categoria B)**

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos no desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6 mg/kg. Entretanto, os estudos de reprodução e desenvolvimento animal não são sempre preditivos da resposta em humanos.

Os dados coletados de gestações após exposição ao ustequinumabe, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês. No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização do ustequinumabe durante a gravidez. As mulheres com potencial de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

O ustequinumabe deve ser administrado a mulheres grávidas somente se o benefício for claramente superior ao risco.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

O ustequinumabe atravessa a placenta e foi detectado no sangue de bebês nascidos de pacientes do sexo feminino tratados com o ustequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos *in utero* ao ustequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a bebês expostos *in utero* ao ustequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos do ustequinumabe sejam indetectáveis no bebê. Se houver um benefício clínico claro para o bebê, a administração de uma vacina viva pode ser considerada mais cedo, se os níveis séricos do ustequinumabe no bebê forem indetectáveis.

Amamentação

Poucos dados da literatura sugerem que ustequinumabe é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito baixa. Não se sabe se ustequinumabe é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas em bebês em fase de amamentação com o ustequinumabe, deve-se decidir entre descontinuar a amamentação ou o medicamento.

ustequinumabe

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

O efeito de ustequinumabe na fertilidade humana não foi avaliado. Em um estudo de toxicidade sobre a fertilidade feminina conduzido em camundongos, nenhum efeito adverso sobre os parâmetros de fertilidade feminina foi identificado.

Não é conhecido se o ustequinumabe pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Nenhum estudo quanto a efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas foi realizado.

Interações medicamentosas

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas do CYP450 foram avaliados em um estudo *in vitro* utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades da enzima CYP450 humana (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Resultados de um estudo de fase 1 em indivíduos com doença de Crohn ativa sugerem que não são prováveis interações medicamentosas clinicamente relevantes. Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente.

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente ao ustequinumabe.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se você está fazendo uso de algum outro medicamento.

Não use medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para a sua saúde.

Este medicamento pode aumentar o risco de sangramento em caso de dengue ou quando associado a outros medicamentos que aumentem o efeito hemorrágico.

5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO?

Qoyvolma® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), protegido da luz e não deve ser congelado.

O frasco-ampola pode ser armazenado à temperatura ambiente até 30°C por um único período de até 31 dias na embalagem original para proteger da luz. Registre a data em que o frasco for retirado do refrigerador pela primeira vez e a data de descarte no espaço fornecido na embalagem externa. A data de descarte não deve exceder a data de validade original impressa na embalagem. Depois do frasco-ampola permanecer à temperatura ambiente (até 30°C), não deve ser devolvido a geladeira. Descarte o frasco-ampola se não for usado dentro de 31 dias em temperatura ambiente ou se estiver fora do prazo de validade original, o que ocorrer primeiro.

A estabilidade química e física durante a utilização foi demonstrada durante 48 horas à temperatura ambiente até 30°C. Do ponto de vista microbiológico, a menos que o método de diluição exclua o risco de contaminação microbiana, o produto deve ser utilizado imediatamente. Se não for usado imediatamente, os tempos e condições de armazenamento durante o uso são de responsabilidade do usuário.

Não agitar.

O produto deve ser mantido na embalagem secundária para proteger da luz.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

A parte da solução não utilizada e todo o material utilizado para a injeção devem ser adequadamente descartados.

ustequinumabe

Para a solução injetável de **Qoyvolma®** na embalagem de frasco-ampola a validade é de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Aspecto físico

Qoyvolma® é fornecido como solução estéril em frasco-ampola de vidro para uso único.

Qoyvolma® não contém conservantes. O frasco-ampola é fechado com um batoque revestido. A solução é límpida a levemente opalescente, incolor a amarelo claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento. Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?**Dosagem****Doença de Crohn e Colite Ulcerativa**

A solução para diluição para infusão de **Qoyvolma®** é destinada para o uso sob a orientação e supervisão de médicos com experiência no diagnóstico e tratamento da Doença de Crohn e colite ulcerativa. Este só deve ser utilizado para a dose de indução intravenosa.

O tratamento com **Qoyvolma®** deve ser iniciado com uma única dose intravenosa com base no peso corporal. A solução de infusão deve ser composta pelo número de frascos de **Qoyvolma®** 130 mg como especificado na Tabela 1.

Tabela 1 - Dose inicial intravenosa de Qoyvolma®

Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	Dose Recomendada	Número de frasco-ampola de 130 mg de Qoyvolma®
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
^(a) Aproximadamente 6 mg/kg		

O tratamento de manutenção subcutânea, deve ser iniciado 8 semanas após a administração da dose de indução intravenosa. Para a posologia do regime subsequente de dosagem subcutânea, veja a bula de **Qoyvolma®** solução injetável em seringa preenchida (uso subcutâneo).

Imunomoduladores e/ou corticosteroides podem ser continuados durante o tratamento com **Qoyvolma®**. Em pacientes que responderam ao tratamento com **Qoyvolma®**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

Se o tratamento para a doença de Crohn for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar via subcutânea, verificar a bula do medicamento com as apresentações subcutâneas.

Instruções para uso, manipulação e descarte

- **Administração por infusão intravenosa**

Qoyvolma® 130 mg frasco-ampola injetável deve ser utilizado apenas para infusão IV. A infusão intravenosa de **Qoyvolma®** deve ser administrada por profissionais de saúde qualificados.

- Instruções para a diluição de Qoyvolma® 130 mg para infusão IV (Doença de Crohn e colite ulcerativa)

A solução de **Qoyvolma®** 130 mg deve ser diluída e preparada para infusão intravenosa por um profissional de saúde, utilizando técnica asséptica.

- 1) Calcular a dose e o número de frascos de **Qoyvolma®** necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 1). Cada 26 mL do frasco-ampola de **Qoyvolma®** contém 130 mg de ustequinumabe.
- 2) Retirar e, em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **Qoyvolma®** a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **Qoyvolma®** necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascos descartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL).
- 3) Retirar 26 mL de **Qoyvolma®** de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
- 4) Inspeccionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas.
- 5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. Uma vez diluída, a solução para infusão pode ser armazenada por até quatro horas antes da infusão.
- 6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
- 7) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

Siga a orientação de seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento. Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

7. O QUE DEVO FAZER QUANDO EU ME ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO?

Se você se esquecer de uma dose, contate seu médico. Não se recomenda o uso de dose duplicada para compensar uma dose esquecida.

Em caso de dúvidas, procure orientação do farmacêutico ou de seu médico, ou cirurgião-dentista.

8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de ustequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com ustequinumabe não pode ser estabelecida com confiança. Portanto, pelo fato de que os estudos clínicos são conduzidos em condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos de um medicamento não podem ser comparadas com as taxas nos estudos clínicos de outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática clínica.

Experiência dos Estudos Clínicos em Pacientes adultos com Psoríase e/ou Artrite Psoriásica, Doença de Crohn e Colite Ulcerativa

ustequinumabe

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao ustequinumabe, em 14 estudos de fase 2 e 3 controlados em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica, 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa em UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao ustequinumabe apresentada na tabela a seguir.

Tabela 2 - Exposição de longo prazo ao ustequinumabe em estudos clínicos fase 2 e fase 3

Exposição	Número de pacientes
6 meses	4577 ^a
1 ano	3648 ^a
≥ 4 anos	2194 ^b
≥ 5 anos	1148 ^b
^a Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.	
^b Número de pacientes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.	

As reações adversas mais comuns (> 5%) nos períodos controlados dos estudos clínicos de todas as indicações do ustequinumabe foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de ustequinumabe foi semelhante em pacientes em todas as indicações.

A seguir é apresentado um resumo das Reações Adversas dos estudos clínicos para todas as indicações. A frequência dessas reações adversas foi baseada naquelas reações que ocorreram nos períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.

Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.

Distúrbios gastrointestinais: diarreia, náusea, vômito.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.

Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia (dor na região lombar), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).

Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação (vermelhidão na pele), dor no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Infecções e infestações: celulite, infecções dentárias, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.

Distúrbios psiquiátricos: depressão.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.

Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.

Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia (fraqueza).

Infecções

Em estudos controlados por placebo em pacientes com psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com ustequinumabe e os tratados com placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, pacientes com artrite psoriásica, pacientes com doença de Crohn e pacientes com colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente/ano de acompanhamento dos pacientes tratados com ustequinumabe e 1,34 por paciente/ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,03 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com ustequinumabe (30 infecções graves em 930 pacientes/ano de acompanhamento) e 0,03 por paciente/ano de acompanhamento em pacientes tratados com placebo (15 infecções graves em 434 pacientes/ano de acompanhamento). (vide “8. Quais males este medicamento pode me causar?”).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de todas as indicações incluindo doença de Crohn

ustequinumabe

e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes-anos expostos ao ustequinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para os estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,85 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com o ustequinumabe. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com o ustequinumabe (289 infecções graves em 15227 pacientes-anos de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

Em estudos clínicos, os pacientes com tuberculose latente que foram tratados concomitantemente com a isoniazida não desenvolveram tuberculose.

Malignidade

No período dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, de doença de Crohn e colite ulcerativa controlados por placebo, a incidência de malignidades, exceto câncer de pele não-melanoma, foi de 0,11 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com ustequinumabe (1 paciente em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,23 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com placebo (1 paciente em 434 pacientes-anos de acompanhamento).

A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,43 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com ustequinumabe (4 pacientes em 929 pacientes-anos de acompanhamento) em comparação a 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para os pacientes tratados com o placebo (2 pacientes em 433 pacientes-anos de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não-controlados dos estudos clínicos de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos expostos ao ustequinumabe em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; sendo 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com o ustequinumabe). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com o ustequinumabe. A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com o ustequinumabe foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73 - 1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colorretal, e de mama. A razão de pacientes com cânceres de pele de célula basal versus escamosa (3:1) é comparável com a razão esperada na população geral (vide “8. Quais males este medicamento pode me causar?”).

Reações de hipersensibilidade e de infusão

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica de ustequinumabe, erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

Nos estudos de indução intravenosa da doença de Crohn e colite ulcerativa, não foram relatados eventos de anafilaxia ou outras reações graves à infusão. Nos estudos para doença de Crohn, 2,4% de 466 pacientes tratados com placebo e 2,6% de 470 pacientes tratados com a dose recomendada de ustequinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão. Nos estudos para colite ulcerativa, 1,9% de 319 pacientes tratados com placebo e 0,9% de 320 pacientes tratados com a dose recomendada de ustequinumabe relataram eventos adversos que ocorreram durante ou uma hora após a infusão.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e outra doença, até 12,4% dos pacientes tratados com o ustequinumabe desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o ustequinumabe tenderam a ter eficácia menor, entretanto, a positividade para anticorpos não impediu a resposta clínica. A maioria dos pacientes que foram positivos para anticorpos contra ustequinumabe apresentava anticorpos neutralizantes. Nos estudos clínicos da doença de Crohn e colite ulcerativa, 2,9% e 4,6% dos pacientes, respectivamente, desenvolveram anticorpos contra o ustequinumabe quando tratados com ustequinumabe por aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o ustequinumabe e as reações no local da aplicação foi observada.

ustequinumabe

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência*.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas graves ** (incluindo anafilaxia e angioedema).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento):

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia organizativa (vide “4. O que devo saber antes de usar este medicamento?”, “Reações de hipersensibilidade”, “sistêmica” e “respiratória”).
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: penfigoide bolhoso (doença autoimune cutânea crônica com bolhas que podem causar coceiras na pele) e lúpus eritematoso cutâneo (um tipo de lúpus que causa lesões na pele).

*A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos caso fossem observadas nesses estudos. Em contrapartida, estimou-se que seriam mais baixas do que certa frequência considerando a exposição nos 11 estudos clínicos nos quais a reação adversa não foi observada.

** Algumas pessoas com síndrome alfa-gal ou com IgE anti-alfa-gal já tiveram reações alérgicas graves. Na maioria dos casos, essas reações aconteceram logo na primeira aplicação. Informe seu médico antes do tratamento se você tiver alergia a alfa-gal ou ter sido diagnosticado com síndrome alfa-gal (um tipo de alergia alimentar a certas carnes ou produtos de origem animal).

Informe ao seu médico, cirurgião-dentista ou farmacêutico o aparecimento de reações indesejáveis pelo uso do medicamento. Informe também à empresa através do seu serviço de atendimento.

Atenção: este produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidas. Nesse caso, informe seu médico.

9. O QUE FAZER SE ALGUÉM USAR UMA QUANTIDADE MAIOR DO QUE A INDICADA DESTE MEDICAMENTO?

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

Em caso de uso de grande quantidade deste medicamento, procure rapidamente socorro médico e leve a embalagem ou bula do medicamento, se possível. Ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro 1.9216.0008

Importado e Registrado por:

Celltrion Healthcare Distribuição de Produtos Farmacêuticos do Brasil Ltda.

Rua Cincinato Braga, 340 – São Paulo/SP

CNPJ 05.452.889/0001-61

ustequinumabe

Produzido por:
Gensenta İlaç Sanayi Ve Ticaret A.S.
Istambul - Turquia



Destinação comercial:
VENDA SOB PRESCRIÇÃO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Destinação institucional/governamental:
USO SOB PRESCRIÇÃO
PROIBIDA A VENDA AO COMÉRCIO
USO RESTRITO A ESTABELECIMENTO DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 15/06/2026.
VP01

