▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

WEZENLA 45 mg solution injectable
WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie
WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

WEZENLA 45 mg solution injectable

Chaque flacon contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.

WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie contient 45 mg d'ustekinumab dans 0,5 mL.

WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

Chaque seringue préremplie contient 90 mg d'ustekinumab dans 1 mL.

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ anti-interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire d'ovaire de hamster chinois en utilisant une technique d'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 0,02 mg (45 mg/0,5 mL) ou 0,04 mg (90 mg/1,0 mL) de polysorbate 80 (E 433) dans chaque dose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

WEZENLA 45 mg solution injectable

Solution injectable.

WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

Solution injectable.

WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

Solution injectable.

La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune clair. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 280 mOsm/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Psoriasis en plaques

WEZENLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui n'a pas répondu, ou qui présente une contre-indication, ou qui est intolérant aux autres traitements systémiques dont la ciclosporine, le méthotrexate (MTX) ou la puvathérapie (psoralène et UVA) (voir rubrique 5.1).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique

WEZENLA est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'enfant et l'adolescent âgé de 6 ans et plus, en cas de réponse insuffisante ou d'intolérance aux autres traitements systémiques ou aux photothérapies (voir rubrique 5.1).

Rhumatisme psoriasique (RP)

WEZENLA, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez l'adulte lorsque la réponse à un précédent traitement de fond antirhumatismal non-biologique (DMARD) a été inadéquate (voir rubrique 5.1).

Maladie de Crohn chez l'adulte

WEZENLA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients adultes présentant une réponse insuffisante, une perte de réponse ou une intolérance à un traitement conventionnel ou par anti-TNFα.

Maladie de Crohn chez l'enfant

WEZENLA est indiqué dans le traitement de la maladie de Crohn active modérée à sévère chez les patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, présentant une réponse insuffisante ou une intolérance à un traitement conventionnel ou biologique.

4.2 Posologie et mode d'administration

WEZENLA est destiné à une utilisation sous la responsabilité et la surveillance de médecins qualifiés en matière de diagnostic et de traitement des affections pour lesquelles WEZENLA est indiqué.

Posologie

Psoriasis en plaques

La posologie recommandée de WEZENLA est d'une dose initiale de 45 mg administrée en sous- cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Patients de poids > 100 kg

Pour les patients ayant un poids > 100 kg la dose initiale est de 90 mg administrée en sous-cutanée, suivie d'une dose de 90 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Chez ces patients, l'efficacité de la dose de 45 mg a également été démontrée. Cependant, la dose de 90 mg a montré une meilleure efficacité (voir rubrique 5.1, tableau 4).

Rhumatisme psoriasique (RP)

La posologie recommandée de WEZENLA est d'une dose initiale de 45 mg administrée par voie sous- cutanée, suivie d'une dose de 45 mg 4 semaines plus tard, puis ensuite toutes les 12 semaines. Il est possible d'utiliser 90 mg chez les patients ayant un poids > 100 kg.

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

L'ustekinumab n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être faite.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans atteints de psoriasis ou chez les enfants âgés de moins de 18 ans atteints de rhumatisme psoriasique n'ont pas encore été établies.

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique (6 ans et plus)

La posologie recommandée de WEZENLA en fonction du poids corporel est indiquée ci-dessous (voir tableaux 1 et 2). WEZENLA doit être administré par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, puis toutes les 12 semaines.

Tableau 1. Dose recommandée de WEZENLA dans le psoriasis de l'adolescent

Poids au moment de l'administration	Dose recommandée
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Pour calculer le volume d'injection (en mL) chez les patients pesant < 60 kg, appliquer la formule suivante : poids corporel (kg) × 0,0083 (mL/kg) ou se reporter au tableau 2. Le volume calculé doit être arrondi au 0,01 mL le plus proche et administré au moyen d'une seringue graduée de 1 mL. Un flacon de 45 mg est disponible pour les patients pédiatriques qui doivent recevoir moins que la dose complète de 45 mg.

Tableau 2. Volumes d'injection de WEZENLA pour les adolescents atteints de psoriasis pesant < 60 kg

Poids au moment de l'administration (kg)	Dose (mg)	Volume d'injection (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

L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse après 28 semaines de traitement.

Adultes

Maladie de Crohn

Selon le schéma thérapeutique, la première dose de WEZENLA est administrée par voie intraveineuse. Pour la posologie du traitement par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP de WEZENLA 130 mg solution à diluer pour perfusion.

La première administration par voie sous-cutanée de WEZENLA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

A la semaine 8 après la première administration par voie sous-cutanée, les patients qui présentent une réponse insuffisante peuvent recevoir une seconde administration par voie sous-cutanée (voir rubrique 5.1).

Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après la dose d'induction IV ou 16 semaines après passage à l'administration d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines.

Des immunomodulateurs et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par ustekinumab. Chez les patients qui ont répondu au traitement par ustekinumab, les corticoïdes peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.
Dans la maladie de Crohn, si le traitement est interrompu, la reprise du traitement par administration par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines est sûre et efficace.

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale et hépatique

L'ustekinumab n'a pas été étudié dans ces populations de patients. Aucune recommandation de dose ne peut être émise.

Population pédiatrique

Maladie de Crohn chez l'enfant (patients pesant au moins 40 kg)

Selon le schéma thérapeutique, la première dose de WEZENLA est administrée par voie intraveineuse. Pour la posologie du traitement par voie intraveineuse, voir la rubrique 4.2 du RCP de WEZENLA 130 mg solution à diluer pour perfusion.

La première administration par voie sous-cutanée de WEZENLA 90 mg doit être réalisée à la semaine 8 après la dose par voie intraveineuse. Après cela, une administration toutes les 12 semaines est recommandée.

Les patients recevant une administration toutes les 12 semaines et qui présentent un échappement après une réponse initiale peuvent bénéficier d'une augmentation de la fréquence d'administration à toutes les 8 semaines (voir rubrique 5.1 et rubrique 5.2).

Les patients peuvent ensuite avoir une administration toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines selon le jugement clinique (voir rubrique 5.1).

Il y a lieu d'envisager l'arrêt du traitement chez les patients ne montrant aucun signe de bénéfice thérapeutique 16 semaines après la dose d'induction IV ou 16 semaines après l'ajustement posologique.

Des immunomodulateurs, des amino-5 salicylés (5-ASA), des antibiotiques et/ou des corticoïdes peuvent être poursuivis pendant le traitement par WEZENLA. Chez les patients qui ont répondu au traitement par WEZENLA, ces médicaments peuvent être diminués ou arrêtés conformément aux pratiques cliniques.

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab dans le traitement la maladie de Crohn chez les patients pédiatriques pesant moins de 40 kg n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

WEZENLA 45 mg flacons ou 45 mg et 90 mg seringues préremplies sont exclusivement destinés à l'injection par voie sous-cutanée. Lorsque cela est possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection.

Après une formation appropriée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients ou leurs soignants peuvent s'injecter WEZENLA si leur médecin l'estime approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi approprié des patients. Les patients ou leurs soignants doivent être informés de la nécessité d'injecter la quantité prescrite de WEZENLA selon les instructions mentionnées dans la notice. Des instructions détaillées pour l'utilisation sont mentionnées dans la notice.

Pour d'autres instructions sur la préparation et les précautions particulières de manipulation, voir rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Infection active et cliniquement importante (par exemple une tuberculose active ; voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Infections

L'ustekinumab peut potentiellement augmenter le risque d'infections et réactiver des infections latentes. Lors des études cliniques et dans une étude observationnelle après mise sur le marché chez des patients atteints de psoriasis, de graves infections bactériennes, fongiques et virales ont été observées chez des patients recevant de l'ustekinumab (voir rubrique 4.8).

Des infections opportunistes, notamment une réactivation de la tuberculose, d'autres infections bactériennes opportunistes (dont infection à mycobactérie atypique, méningite à listeria, pneumonie à legionella, et nocardiose), des infections fongiques opportunistes, des infections virales opportunistes (dont encéphalite causée par Herpes simplex 2), et des infections parasitaires (dont toxoplasmose oculaire) ont été rapportées chez les patients traités par ustekinumab.

Des précautions doivent être prises lorsque l'utilisation de WEZENLA est envisagée chez les patients présentant une infection chronique ou ayant des antécédents d'infections récurrentes (voir rubrique 4.3).

Avant d'initier le traitement par WEZENLA, les patients doivent être examinés pour dépister une infection tuberculeuse. WEZENLA ne doit pas être administré à des patients présentant une tuberculose active (voir rubrique 4.3). Le traitement d'une tuberculose latente doit être initié avant l'administration de WEZENLA. Un traitement anti-tuberculeux doit également être envisagé avant l'initiation de WEZENLA chez les patients ayant des antécédents de tuberculose latente ou active pour lesquels le suivi d'un traitement adapté ne peut être confirmé. Les patients recevant WEZENLA doivent être étroitement surveillés pour dépister les signes et symptômes de tuberculose active pendant et après le traitement.

Les patients doivent être informés de la nécessité de consulter un médecin en cas de survenue de signes ou symptômes évocateurs d'une infection. Si un patient développe une infection grave, le patient devra être étroitement surveillé et WEZENLA ne devra pas être administré avant la guérison de l'infection.

Tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs comme l'ustekinumab sont susceptibles d'augmenter le risque de tumeur maligne. Certains patients ayant reçu de l'ustekinumab au cours d'études cliniques et des patients atteints de psoriasis dans une étude observationnelle après mise sur le marché ont développé des tumeurs malignes cutanées et non-cutanées (voir rubrique 4.8). Le risque de tumeur maligne peut être supérieur chez les patients atteints de psoriasis qui ont été traités avec d'autres médicaments biologiques au cours de leur maladie.

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec antécédents de tumeurs malignes ou chez des patients ayant continué leur traitement alors qu'ils avaient développé une tumeur maligne sous ustekinumab. En conséquence, des précautions doivent être prises lorsqu'un traitement par ustekinumab chez ces patients est envisagé.

Tous les patients doivent être surveillés pour éviter l'apparition d'un cancer de la peau, en particulier ceux âgés de plus de 60 ans, ceux avec des antécédents médicaux de traitements prolongés par immunosuppresseurs ou ceux ayant des antécédents de traitement par puvathérapie (voir rubrique 4.8).

Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire

Systémique

Des réactions d'hypersensibilité graves ont été rapportées depuis la mise sur le marché du produit, dans certains cas plusieurs jours après le traitement. Des anaphylaxies et angiocœdèmes sont survenus. En cas de survenue d'une réaction anaphylactique ou d'une autre réaction d'hypersensibilité grave, un traitement approprié doit être instauré et l'administration de WEZENLA doit être interrompue (voir rubrique 4.8).

Respiratoire

Des cas d'alvéolite allergique, de pneumopathie à éosinophiles et de pneumopathie organisée non infectieuse ont été rapportés depuis la mise sur le marché d'ustekinumab. Les symptômes cliniques comprenaient toux, dyspnée, infiltrats interstitiels après une à trois administrations. Les complications graves incluaient insuffisance respiratoire et prolongation d'hospitalisation. Une amélioration a été rapportée après arrêt de l'ustekinumab et aussi dans certains cas après administration de corticoïdes. Si l'infection a été exclue et le diagnostic confirmé, l'administration de

l'ustekinumab doit être interrompue et un traitement approprié doit être instauré (voir rubrique 4.8).

Événements cardiovasculaires

Des événements cardiovasculaires dont infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ont été observés chez des patients atteints de psoriasis exposés à l'ustekinumab dans une étude observationnelle après mise sur le marché. Les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire doivent être régulièrement évalués au cours du traitement par WEZENLA.

Vaccinations

Il est recommandé que les vaccins vivants viraux ou bactériens (tel que Bacille de Calmette-Guérin (BCG)) ne soient pas administrés de manière concomitante à WEZENLA. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez des patients qui ont reçu récemment un traitement par un vaccin vivant viral ou bactérien. Aucune donnée n'est disponible sur la transmission secondaire d'infection par vaccins vivants chez les patients recevant de l'ustekinumab. Avant toute vaccination par un vaccin vivant viral ou bactérien, le traitement par WEZENLA doit être arrêté au moins 15 semaines avant et peut être repris au moins 2 semaines après la vaccination. Les prescripteurs doivent consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit des vaccins spécifiques pour toute information supplémentaire ou recommandations sur l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs après vaccination.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.5 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Les patients recevant WEZENLA peuvent recevoir de façon concomitante des vaccins inactivés ou non vivants.

Le traitement au long cours par WEZENLA ne réprime pas la réponse immunitaire humorale aux vaccins pneumococciques polysaccharidiques et anti-tétaniques (voir rubrique 5.1).

Traitement immunosuppresseur concomitant

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs, y compris des traitements biologiques, ou de la photothérapie n'ont pas été évaluées. Dans les études sur le rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Des précautions doivent être prises avant l'utilisation concomitante d'autres immunosuppresseurs avec WEZENLA ou lors du relais après d'autres immunosuppresseurs biologiques (voir rubrique 4.5).

Immunothérapie

L'ustekinumab n'a pas été évalué chez des patients qui ont bénéficié d'une immunothérapie allergénique. On ne sait pas si WEZENLA peut interférer avec une immunothérapie allergénique.

Affections graves de la peau

Chez les patients atteints de psoriasis, une érythrodermie a été rapportée à la suite d'un traitement par ustekinumab (voir rubrique 4.8). Dans le cadre de l'évolution naturelle de leur maladie, les patients atteints de psoriasis en plaques peuvent développer un psoriasis érythrodermique avec des symptômes pouvant être cliniquement indifférenciables d'une érythrodermie. Dans le cadre du suivi des patients atteints de psoriasis, les médecins doivent être vigilants en cas de symptômes de psoriasis érythrodermique ou d'érythrodermie. Si ces symptômes apparaissent, un traitement approprié doit être instauré. WEZENLA doit être arrêté en cas de suspicion de réaction médicamenteuse.

Affections liées au lupus

Des cas d'affections liées au lupus ont été rapportés chez des patients traités par ustekinumab, notamment un lupus érythémateux cutané et un syndrome de type lupus. Si des lésions apparaissent, en particulier sur des zones de peau exposées au soleil ou si elles sont accompagnées d'arthralgies, le patient doit immédiatement consulter un médecin. Si le diagnostic d'une affection liée au lupus est confirmé, l'ustekinumab doit être arrêté et un traitement approprié initié.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)

Chez les sujets âgés de 65 ans et plus ayant reçu de l'ustekinumab, aucune différence globale concernant l'efficacité et la sécurité n'a été observée en comparaison avec les sujets plus jeunes dans le cadre d'études cliniques dans les indications approuvées, cependant le nombre de patients âgés de 65 ans et plus n'est pas suffisant pour déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes. De façon générale, en raison d'une incidence plus élevée d'infections dans la population âgée, la prudence est recommandée pendant le traitement des sujets âgés.

Polysorbate 80

WEZENLA contient 0,02 mg (45 mg/0,5 mL) ou 0,04 mg (90 mg/1,0 mL) de polysorbate 80 (E 433) par dose équivalent à 0,04 mg/mL. Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les vaccins vivants ne doivent pas être donnés de manière concomitante avec WEZENLA.

L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.6). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Dans les analyses pharmacocinétiques de population des études de phase 3, l'effet des médicaments les plus souvent utilisés de façon concomittante chez des patients présentant un psoriasis (incluant paracétamol, ibuprofène, acide acétylsalicylique, metformine, atorvastatine, lévothyroxine) sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab a été exploré. Il n'y a pas eu d'élément suggérant une interaction avec ces médicaments co-administrés. Cette analyse est fondée sur l'observation d'au moins 100 patients (> 5% de la population étudiée) traités concomitamment par ces médicaments pendant au moins 90% de la période étudiée. La pharmacocinétique de l'ustekinumab n'a pas été modifiée par l'utilisation concomitante de MTX, d'AINS, de 6-mercaptopurine, d'azathioprine et de corticoïdes oraux chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ou par une exposition préalable à des agents anti-TNFα chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique ou de la maladie de Crohn, ou par une exposition préalable à des agents biologiques (c'est-à-dire des agents anti-TNFα et/ou le vedolizumab) chez des patients atteints de rectocolite hémorragique.

Les résultats d'une étude in vitro et d'une étude de phase 1 chez des sujets atteints de maladie de Crohn active ne suggèrent pas qu'il soit nécessaire d'ajuster la posologie chez les patients recevant de manière concomitante des substrats du CYP450 (voir rubrique 5.2).

Dans les études sur le psoriasis, la sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab en association avec des immunosuppresseurs y compris traitements biologiques, ou la photothérapie n'ont pas été évaluées. Lors des études cliniques conduites chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique, il n'est pas apparu que l'utilisation concomitante de MTX influence la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab. Dans les études sur la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'utilisation concomitante d'agents immunosuppresseurs ou de corticoïdes n'a pas semblé influencer la sécurité ou l'efficacité de l'ustekinumab (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et au moins pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement.

Grossesse

Les données, recueillies de manière prospective après exposition à l'ustekinumab, issues d'un nombre modéré de grossesses avec une évolution connue, incluant plus de 450 grossesses exposées au cours du premier trimestre, n'indiquent pas de risque accru de malformations congénitales majeures chez le nouveau-né.

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement post-natal (voir rubrique 5.3).

Cependant, l'expérience clinique disponible est limitée. Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de WEZENLA pendant la grossesse.

L'ustekinumab traverse la barrière placentaire, il a été détecté dans le sérum de nourrissons nés de patientes traitées par ustekinumab au cours de la grossesse. L'impact clinique en est inconnu, toutefois, le risque d'infection des nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* peut être augmenté après la naissance. L'administration de vaccins vivants (tel que le vaccin BCG) aux nourrissons exposés à l'ustekinumab *in utero* n'est pas recommandée au cours des douze mois suivant la naissance ou jusqu'à ce que les taux sériques d'ustekinumab soient indétectables chez le nourrisson (voir rubriques 4.4 et 4.5). En cas de bénéfice clinique évident pour le nourrisson, l'administration d'un vaccin vivant peut être envisagée de manière plus précoce si les taux sériques d'ustekinumab chez le nourrisson sont indétectables.

Allaitement

Les données issues de la littérature sont limitées et suggèrent que l'ustekinumab est excrété en très faible quantité dans le lait maternel humain. On ne sait pas si l'ustekinumab passe dans la circulation systémique après ingestion. A cause du risque potentiel d'effets indésirables de l'ustekinumab chez les nourrissons allaités, l'arrêt de l'allaitement pendant le traitement et pendant les 15 semaines qui suivent l'arrêt du traitement par WEZENLA doit être évalué, en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et de celui du traitement par WEZENLA pour la femme.

Fertilité

L'effet de l'ustekinumab sur la fertilité humaine n'a pas été évalué (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

WEZENLA n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (> 5%) dans les phases contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique chez l'adulte avec l'ustekinumab étaient des rhinopharyngites et des céphalées. La plupart ont été considérés comme étant légers et n'ont pas nécessité d'interruption du traitement étudié. Les effets indésirables les plus graves rapportés avec l'ustekinumab sont des réactions d'hypersensibilité graves incluant l'anaphylaxie (voir rubrique 4.4). Le profil de sécurité global était similaire pour les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de rectocolite hémorragique.

Tableau des effets indésirables

Les données de sécurité décrites ci-dessous reflètent l'exposition de sujets adultes à l'ustekinumab dans 14 études de phase 2 et de phase 3 menées chez 6 710 patients (4 135 atteints de psoriasis et/ou de rhumatisme psoriasique, 1 749 atteints de la maladie de Crohn et 826 patients atteints de rectocolite hémorragique). Cela inclut l'exposition à l'ustekinumab dans les phases contrôlées et non contrôlées des études cliniques chez les patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique pendant au moins 6 mois (4 577 patients) ou au moins 1 an (3 648 patients). 2 194 patients atteints de psoriasis, de maladie de Crohn ou de rectocolite hémorragique, ont été exposés pendant au moins 4 ans tandis que 1 148 patients atteints de psoriasis ou de maladie de Crohn ont été exposés pendant au moins 5 ans.

Le tableau 3 fournit une liste des effets indésirables observés chez des adultes dans les études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, ainsi que les effets indésirables déclarés depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont classés par classes de systèmes d'organes et par fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 3. Liste des effets indésirables

Classes de systèmes d'organes	**Fréquence : effet indésirable**
Infections et infestations	Fréquent : Infection des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, sinusite Peu fréquent : Cellulite, infections dentaires, zona, infection des voies respiratoires inférieures, infection virale des voies respiratoires supérieures, infection mycotique vulvovaginale
Affections du système immunitaire	Peu fréquent : Réactions d'hypersensibilité (incluant rash, urticaire) Rare : Réactions d'hypersensibilité graves (incluant anaphylaxie, angiocœdème)
Affections psychiatriques	Peu fréquent : Dépression
Affections du système nerveux	Fréquent : Vertiges, céphalée Peu fréquent : Paralysie faciale
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : Douleur oropharyngée Peu fréquent : Congestion nasale Rare : Alvéolite allergique, pneumopathie à éosinophiles Très rare : Pneumopathie organisée*
Affections gastro-intestinales	Fréquent : Diarrhée, nausée, vomissements
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : Prurit Peu fréquent : Psoriasis pustuleux, desquamation cutanée, acné Rare : Erythrodermie, vascularite d'hypersensibilité Très rare : Pemphigoïde bulleuse, lupus érythémateux cutané
Affections musculo- squelettiques et systémiques	Fréquent : Dorsalgie, myalgie, arthralgie Très rare : Syndrome de type lupus
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent : Fatigue, érythème au site d'injection, douleur au site d'injection Peu fréquent : Réactions au site d'injection (incluant hémorragie, hématome, induration, gonflement et prurit), asthénie

* Voir rubrique 4.4, Réactions d'hypersensibilité systémique et respiratoire.

Description de certains effets indésirables

Infections

Dans les études contrôlées *versus* placebo chez des patients atteints de psoriasis, de rhumatisme psoriasique, de la maladie de Crohn et de la rectocolite hémorragique, le taux d'infections ou infections graves, a été similaire entre le groupe de patients traités par l'ustekinumab et celui recevant le placebo. Dans les phases contrôlées *versus* placebo de ces études cliniques, le taux d'infections a été de 1,36 par patient-année dans le groupe de patients traités par ustekinumab et de 1,34 dans le groupe de patients traités par placebo. La fréquence des infections graves a été de 0,03 par patient-année de suivi chez les patients traités par ustekinumab (30 infections graves pour 930 patient-années de suivi) et de 0,03 chez les patients traités par placebo (15 infections graves pour 434 patient-années de suivi) (voir rubrique 4.4).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques sur le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 227 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études sur la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études sur la rectocolite hémorragique. Concernant les patients traités par l'ustekinumab, le taux des infections a été de 0,85 par patient-année de suivi et le taux des infections graves de 0,02 par patient-année (289 infections graves pour 15 227 patient-années de suivi), les infections graves rapportées incluaient pneumonie, abcès anal, cellulite, diverticulite, gastro-entérite et infections virales.

Dans les études cliniques, les patients atteints d'une tuberculose latente traités simultanément avec de l'isoniazide n'ont pas développé de tuberculose.

Tumeurs malignes

Dans les phases contrôlées *versus* placebo des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, l'incidence des tumeurs malignes à l'exception des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,11 pour 100 patient-années chez les patients traités par ustekinumab (1 patient pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,23 chez les patients traités par placebo (1 patient pour 434 patient-années de suivi). L'incidence des cancers de la peau non-mélanome a été de 0,43 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (4 patients pour 929 patient-années de suivi) comparé à 0,46 chez les patients traités par placebo (2 patients pour 433 patient-années de suivi).

Dans les phases contrôlées et non-contrôlées des études cliniques dans le psoriasis, le rhumatisme psoriasique, la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique, représentant 15 205 patient-années d'exposition à l'ustekinumab chez 6 710 patients, le suivi médian était de 1,2 année ; 1,7 année pour les études dans les maladies psoriasiques, 0,6 année pour les études dans la maladie de Crohn et 2,3 années pour les études dans la rectocolite hémorragique. Des tumeurs malignes, excluant les cancers de la peau non-mélanome ont été rapportées chez 76 patients sur 15 205 patient-années de suivi (incidence de 0,50 pour 100 patients-année de suivi pour les patients traités par ustekinumab). L'incidence des tumeurs malignes rapportées chez les patients traités par ustekinumab était comparable à l'incidence attendue dans la population générale (ratio standardisé d'incidence = 0,94 [intervalle de confiance à 95% : 0,73, 1,18], ajusté à l'âge, au sexe et à l'ethnie). Les tumeurs malignes les plus fréquemment rapportées, autre que le cancer de la peau non-mélanome, étaient le cancer de la prostate, le mélanome, le cancer colorectal et le cancer du sein. L'incidence des cancers de la peau non-mélanome était de 0,46 pour 100 patient-années de suivi chez les patients traités par ustekinumab (69 patients sur 15 165 patient-années de suivi). Le ratio de patients atteints de cancer de la peau basocellulaire *versus* spinocellulaire (3:1) est comparable au ratio attendu dans la population générale (voir rubrique 4.4).

Réactions d'hypersensibilité

Au cours des phases contrôlées des études cliniques de l'ustekinumab sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, des rashs et des urticaires ont chacun été observés chez < 1% des patients (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Patients pédiatriques de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans deux études de phase 3 portant sur des patients pédiatriques atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère. La première étude portait sur 110 patients âgés de 12 à 17 ans traités sur une durée allant jusqu'à 60 semaines et la seconde étude portait sur 44 patients âgés de 6 à 11 ans traités sur une durée allant jusqu'à 56 semaines. En général, les évènements indésirables rapportés dans ces deux études avec des données de sécurité allant jusqu'à 1 an étaient similaires à ceux observés dans les précédentes études menées chez des patients adultes atteints de psoriasis en plaques.

Patients pédiatriques pesant au moins 40 kg atteints de la maladie de Crohn

La sécurité de l'ustekinumab a été étudiée dans une étude de phase 1 et une étude de phase 3 chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère jusqu'à la semaine 240 et la semaine 52, respectivement. En général, le profil de sécurité dans cette cohorte (n = 71) était similaire à celui observé dans les études précédentes menées chez les adultes atteints de la maladie de Crohn.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Des doses uniques allant jusqu'à 6 mg/kg ont été administrées par voie intraveineuse au cours des études cliniques sans toxicité dose-limitante. En cas de surdosage, il est recommandé que le patient soit surveillé afin de détecter tout signe ou symptôme évoquant des effets indésirables et qu'un traitement symptomatique approprié soit immédiatement instauré.

5. PROPRIETÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs d'interleukine, Code ATC : L04AC05.

WEZENLA est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.

Mécanisme d'action

L'ustekinumab est un anticorps monoclonal IgG1κ entièrement humain qui se lie spécifiquement à la sous-unité protéique p40 commune aux cytokines humaines interleukines IL-12 et IL-23. L'ustekinumab inhibe la bioactivité de l'IL-12 et de l'IL-23 humaines en empêchant la p40 de se lier au récepteur protéique IL-12Rβ1 exprimé à la surface de cellules immunitaires. L'ustekinumab ne peut pas se lier à l'IL-12 ou à l'IL-23 si elles sont préalablement fixées à leurs récepteurs cellulaires de surface IL-12Rβ1. Il est donc peu probable que l'ustekinumab contribue à la cytotoxicité médiée par le complément ou par les anticorps des cellules comportant des récepteurs à l'IL-12 et/ou IL-23. IL-12 et IL-23 sont des cytokines hétérodimériques sécrétées par des cellules présentatrices d'antigènes activées telles que les macrophages et les cellules dendritiques. Chacune des cytokines participent aux fonctions immunitaires ; l'IL-12 stimule les cellules natural killer (NK) et conduit à la différenciation des lymphocytes T CD4+ vers le phénotype T helper 1 (Th1), l'IL-23 induit la différenciation en lymphocyte T helper 17 (Th17). Cependant, une anomalie de la régulation des IL-12 et IL-23 a été associée à des maladies à médiation immunitaire, telles que le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la maladie de Crohn.

En se fixant à la sous-unité p40 commune aux IL-12 et IL-23, l'ustekinumab peut exercer ses effets cliniques à la fois sur le psoriasis, sur le rhumatisme psoriasique et sur la maladie de Crohn par inhibition des voies cytokiniques Th1 et Th17, qui occupent une place centrale dans la physiopathologie de ces maladies.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, le traitement par ustekinumab a conduit durant la phase d'induction à une diminution des marqueurs inflammatoires, incluant la protéine C-réactive (CRP) et la calprotectine fécale, qui s'est maintenue tout au long de la phase d'entretien. La CRP a été mesurée pendant l'étude d'extension et les diminutions observées pendant l'entretien ont été généralement maintenues jusqu'à la semaine 252.

Immunisation

Pendant le suivi à long terme de l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2), les patients adultes traités par ustekinumab pendant au moins 3,5 ans ont vu leurs réponses en anticorps vis-à-vis des vaccins pneumococciques polysaccharidiques et anti-tétaniques augmenter de façon similaire au groupe contrôle psoriasis non traité par voie systémique. Une proportion similaire de patients adultes a développé des taux protecteurs d'anticorps anti-pneumococciques et anti-tétaniques et les titres d'anticorps étaient similaires chez les patients traités par ustekinumab et dans le groupe contrôle.

Efficacité et sécurité cliniques

Psoriasis en plaques (adultes)

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études randomisées, en double aveugle *versus* placebo chez 1 996 patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un autre traitement systémique. De plus, une étude randomisée, simple aveugle investigateur, *versus* traitement actif a comparé l'ustekinumab et l'étanercept chez des patients présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à la ciclosporine, au MTX ou à la puvathérapie.

L'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) a porté sur 766 patients. 53% de ces patients n'ont pas répondu, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu une dose de 45 mg ou de 90 mg aux semaines 0 et 4 puis la même dose toutes les 12 semaines. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont ensuite effectué un cross-over et ont reçu l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16 puis toutes les 12 semaines. Les patients randomisés initialement dans le groupe ustekinumab qui ont présenté une réponse PASI 75 (c'est-à-dire une amélioration par rapport à l'inclusion d'au moins 75% du score PASI : Psoriasis Area and Severity Index) aux semaines 28 et 40 ont été à nouveau randomisés pour recevoir l'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo (c.-à- d., arrêt du traitement actif). Les patients qui ont été re-randomisés pour recevoir un placebo à la semaine 40 ont reçu à nouveau le traitement par l'ustekinumab à la posologie d'origine lorsqu'ils atteignaient une baisse d'au moins 50% de l'amélioration de leur score PASI obtenue à la semaine 40.

Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 76 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2) a porté sur 1 230 patients. 61% de ces patients ne répondaient pas, étaient intolérants, ou avaient une contre-indication à un autre traitement systémique. Les patients randomisés dans le groupe ustekinumab ont reçu des doses de 45 mg ou 90 mg aux semaines 0 et 4 suivies par une dose supplémentaire à la semaine 16. Les patients randomisés pour recevoir un placebo aux semaines 0 et 4 ont effectué un cross-over pour recevoir l'ustekinumab (45 mg ou 90 mg) aux semaines 12 et 16. Tous les patients ont été suivis jusqu'à plus de 52 semaines après la première administration du traitement à l'étude.

L'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) a porté sur 903 patients présentant un psoriasis modéré à sévère, qui n'avaient pas répondu, ou qui présentaient une contre-indication, ou qui étaient intolérants à un autre traitement systémique, et a comparé l'efficacité de l'ustekinumab à celle de l'étanercept et a évalué la sécurité de l'ustekinumab et celle de l'étanercept. Pendant les 12 semaines *versus* traitement actif, les patients étaient randomisés pour recevoir l'étanercept (50 mg deux fois par semaine), l'ustekinumab 45 mg aux semaines 0 et 4, ou l'ustekinumab 90 mg aux semaines 0 et 4.

Les caractéristiques de la maladie à l'inclusion étaient en général similaires pour tous les groupes traités dans les études Psoriasis 1 et 2, avec un score PASI médian de 17 à 18 à l'inclusion, une surface corporelle atteinte (SCA) médiane à l'inclusion ≥ 20 et un score DLQI (Dermatology Life Quality Index ou indice dermatologique de qualité de vie) médian compris entre 10 et 12. Environ un tiers (Etude Psoriasis 1) et un quart (Etude Psoriasis 2) des sujets présentaient un rhumatisme psoriasique (Rhum Pso). Un degré similaire de sévérité de la maladie a également été observé dans l'étude Psoriasis 3.

Le critère principal de ces études était la proportion de patients qui atteignait une réponse PASI 75 à la semaine 12 par rapport à l'inclusion (voir tableaux 4 et 5).

Tableau 4. Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 1 (PHOENIX 1) et l'étude Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semaine 12 2 doses (semaine 0 et semaine 4)			**Semaine 28 3 doses (semaine 0, semaine 4 et semaine 16)**	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Etude Psoriasis 1					
Nombre de patients randomisés	255	255	256	250	243
Réponse PASI 50 N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
Réponse PASI 75 N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] blanchi ou minimal N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Nombre de patients ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Réponse PASI 75 N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Nombre de patients > 100 kg	89	87	92	86	90
Réponse PASI 75 N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Etude Psoriasis 2					
Nombre de patients randomisés	410	409	411	397	400
Réponse PASI 50 N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
Réponse PASI 75 N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
Réponse PASI 90 N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] blanchi ou minimal N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Nombre de patients ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Réponse PASI 75 N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Nombre de patients > 100 kg	120	112	121	110	119
Réponse PASI 75 N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* placebo (PBO).
[b] PGA = Physician Global Assessment.

Tableau 5. Résumé des réponses cliniques dans l'étude Psoriasis 3 (ACCEPT) à la semaine 12

	Etude Psoriasis 3		
	Etanercept 24 doses (50 mg deux fois par semaine)	**Ustekinumab 2 doses (semaine 0 et semaine 4)**	
		45 mg	**90 mg**
Nombre de patients randomisés	347	209	347
Réponse PASI 50 N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Réponse PASI 75 N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Réponse PASI 90 N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA blanchi ou minimal N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Nombre de patients ≤ 100 kg	251	151	244
Réponse PASI 75 N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Nombre de patients > 100 kg	96	58	103
Réponse PASI 75 N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 pour ustekinumab 45 mg ou 90 mg *versus* étanercept.
[b] p = 0,012 pour ustekinumab 45 mg *versus* étanercept.

Dans l'étude Psoriasis 1, le maintien du PASI 75 était significativement supérieur dans le groupe traité en continu comparé au groupe ayant arrêté le traitement actif (p < 0,001). Les résultats étaient similaires quelle que soit la dose d'ustekinumab. A 1 an (Semaine 52), 89% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75, comparé à 63% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif) (p < 0,001). A 18 mois (Semaine 76), 84% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75 comparé à 19% des patients du groupe re-randomisés placebo (arrêt du traitement actif). A 3 ans (Semaine 148), 82% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75. Après 5 ans (Semaine 244), 80% des patients re-randomisés en traitement d'entretien étaient répondeurs PASI 75.

Chez les patients re-randomisés placebo, et qui reprenaient leur traitement par l'ustekinumab aux doses initialement reçues suite à une perte ≥ 50% de l'amélioration de leur score PASI, 85% ont atteint à nouveau une réponse PASI 75 dans les 12 semaines suivant la reprise du traitement.

Dans l'étude Psoriasis 1, à la semaine 2 et à la semaine 12, l'amélioration du DLQI a été significativement supérieure par rapport à l'inclusion dans chaque groupe de traitement ustekinumab *versus* placebo. L'amélioration a été maintenue à la semaine 28. Des améliorations significatives comparables ont été observées dans l'étude Psoriasis 2 aux semaines 4 et 12, maintenues jusqu'à la semaine 24. Dans l'étude Psoriasis 1, une amélioration significative du psoriasis unguéal (selon le Nail Psoriasis Severity Index), des composantes physiques et mentales du score SF-36 et de l'Echelle Visuelle Analogique (EVA) Démangeaisons, a été observée dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo. Dans l'étude Psoriasis 2, le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) et le Work Limitation Questionnaire (WLQ) étaient également significativement améliorés dans chaque groupe de traitement par l'ustekinumab comparé au placebo.

Rhumatisme psoriasique (RP) (adultes)

Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes, la fonction physique et la qualité de vie et réduit le taux de progression des atteintes articulaires périphériques des adultes atteints de rhumatisme psoriasique actif.

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, en double aveugle *versus* placebo, chez 927 patients présentant un rhumatisme psoriasique actif (≥ 5 articulations gonflées et ≥ 5 articulations douloureuses) malgré un traitement par des anti- inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) ou par un traitement de fond antirhumatismal (DMARD). Les patients de ces études présentaient un diagnostic de rhumatisme psoriasique depuis au moins 6 mois. Des patients de chaque sous-type de rhumatisme psoriasique ont été recrutés, incluant la polyarthrite sans nodules rhumatoïdes (39%), la spondylite avec arthrite périphérique (28%), l'arthrite périphérique asymétrique (21%), atteinte des interphalangiennes distales (12%) et l'arthrite mutilante (0,5%). Dans les deux études, plus de 70% et 40% des patients présentaient respectivement une enthésite et une dactylite à l'inclusion. Les patients ont été randomisés pour recevoir un traitement par ustekinumab 45 mg, 90 mg, ou le placebo par voie sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une administration toutes les 12 semaines. Approximativement 50% des patients ont poursuivi le traitement par MTX à doses stables (≤ 25 mg/semaine).

Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2 (PSUMMIT II), respectivement 80% et 86% des patients

ont été précédemment traités par des DMARDs. Dans l'Étude 1, un précédent traitement par des médicaments anti-TNF-α n'était pas autorisé. Dans l'Étude 2, la majorité des patients (58%, n = 180) ont été précédemment traités par un ou plusieurs anti-TNF-α ; parmi ces patients, plus de 70% avaient arrêté leur traitement anti-TNF-α pour cause de manque d'efficacité ou d'intolérance à tout moment.

Signes et symptômes

Le traitement par l'ustekinumab a entraîné des améliorations significatives des mesures de l'activité de la maladie comparé au placebo à la semaine 24. Le critère principal était le pourcentage de patients ayant obtenu une réponse ACR 20 (score American College of Rheumatology) à la semaine 24. Les résultats d'efficacité principaux sont montrés dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Nombre de patients qui ont obtenu une réponse clinique dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1 (PSUMMIT I) et 2 (PSUMMIT II) à la semaine 24

	Étude Rhumatisme Psoriasique 1			**Étude Rhumatisme Psoriasique 2**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Nombre de patients randomisés	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Réponse ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
Réponse ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
Réponse ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)c	9 (9%)[c]
Nombre de patients avec SCA ≥ 3% [d]	146	145	149	80	80	81
Réponse PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Réponse PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Réponse combinée PASI 75 et ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Nombre de patients ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Réponse ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Nombre de patients avec SCA ≥ 3%[d]	105	105	111	54	58	57
Réponse PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Nombre de patients > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Réponse ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Nombre de patients avec SCA≥ 3%[d]	41	40	38	26	22	24
Réponse 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] Nombre de patients avec une surface corporelle atteinte (SCA) par le psoriasis ≥ 3% à l'inclusion

Les réponses ACR 20, 50 et 70 ont continué de s'améliorer ou se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 (Études Rhumatisme Psoriasique 1 et 2) et 100 (Étude Rhumatisme Psoriasique 1). Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1, les réponses ACR 20 à la semaine 100 ont été obtenues chez 57% et 64% des patients, traités respectivement par 45 mg et 90 mg d'ustekinumab. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, les réponses ACR 20 à la semaine 52 ont été obtenues chez 47% et 48% des patients traités respectivement par 45 mg et 90 mg d'ustekinumab.

La proportion de patients obtenant une modification du critère de réponse du rhumatisme psoriasique (PsARC) était aussi significativement meilleure dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les réponses PsARC se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Une plus grande proportion de patients traités par l'ustekinumab, qui avaient une spondylite avec arthrite périphérique en tant que forme principale, ont démontré une amélioration de 50 et 70% des scores BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) comparé au placebo à la semaine 24.

Les réponses observées dans les groupes traités par l'ustekinumab étaient similaires chez les patients recevant et ne recevant pas de MTX de façon concomitante et se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100. Les patients précédemment traités par anti-TNF-α ayant reçu l'ustekinumab, ont obtenu une meilleure réponse à la semaine 24 que les patients recevant le placebo (réponse ACR 20 à la semaine 24 pour 45 mg et 90 mg respectivement de 37% et 34%, comparé au placebo 15% ; $p < 0,05$) et les réponses se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Pour les patients présentant une enthésite et/ou une dactylite à l'inclusion, une amélioration significative du score d'enthésites et de dactylites a été observée dans les groupes ustekinumab comparé au groupe placebo à la semaine 24 dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 1. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative du score d'enthésites et une amélioration numérique (non statistiquement significative) du score de dactylites ont été observées dans le groupe de traitement par ustekinumab 90 mg comparé au groupe placebo à la semaine 24. Les améliorations du score d'enthésites et du score de dactylites se sont maintenues jusqu'aux semaines 52 et 100.

Réponse radiographique

Les atteintes structurales au niveau des mains et des pieds étaient mesurées par la variation du score total de van der Heijde-Sharp (vdH-S score) modifié pour le rhumatisme psoriasique par l'addition des articulations interphalangiennes distales de la main, par rapport aux valeurs initiales. Une analyse intégrée pré-spécifiée combinant les données de 927 patients dans les Etudes Rhumatisme psoriasique 1 et 2 a été réalisée. L'ustekinumab a démontré une diminution statistiquement significative du taux de progression des atteintes structurales comparé au placebo à la semaine 24, mesurée par la variation du score vdH-S total modifié (score moyen ± ET de 0,97 ± 3,85 dans le groupe placebo comparé à 0,40 ± 2,11 et 0,39 ± 2,40 dans les groupes ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) et 90 mg ($p < 0,001$) respectivement). Ce résultat repose sur l'Etude Rhumatisme Psoriasique 1. L'effet est considéré démontré, indépendamment de l'utilisation concomitante de méthotrexate et s'est maintenu jusqu'aux semaines 52 (analyse intégrée) et 100 (Etude Rhumatisme Psoriasique 1).

Fonction physique et qualité de vie

Les patients traités par l'ustekinumab ont montré une amélioration significative de la fonction physique évaluée par l'indice HAQ-DI (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative ≥ 0,3 du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion était également significativement meilleure dans les groupes ustekinumab en comparaison au placebo. L'amélioration du score HAQ-DI par rapport à l'inclusion s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100.

Une amélioration significative des scores DLQI a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24 et s'est maintenue jusqu'aux semaines 52 et 100. Dans l'Étude Rhumatisme Psoriasique 2, une amélioration significative des scores FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) a été constatée dans les groupes ustekinumab comparé au placebo à la semaine 24. La proportion de patients obtenant une amélioration cliniquement significative de la fatigue (4 points au score FACIT-F) était également significativement plus importante dans les groupes ustekinumab comparé au placebo. Les améliorations des scores FACIT se sont maintenues jusqu'à la semaine 52.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique atteinte d'arthrite juvénile idiopathique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Psoriasis en plaques de la population pédiatrique

Il a été montré que l'ustekinumab améliore les signes et symptômes et la qualité de vie des adolescents âgés de 6 ans et plus atteints de psoriasis en plaques.

Patients adolescents (12 à 17 ans)

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 110 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3, randomisée, en double aveugle *versus* placebo (CADMUS). Les patients ont été randomisés pour recevoir un placebo (n = 37) ou la dose recommandée d'ustekinumab (voir rubrique 4.2 ; n = 36) ou la demi-dose recommandée d'ustekinumab (n = 37) par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi par une injection toutes les 12 semaines. À la semaine 12, les patients traités par placebo ont changé de traitement pour recevoir l'ustekinumab.

Les patients ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (SCA) d'au moins 10%, et qui étaient candidats à la photothérapie ou à un traitement systémique, étaient éligibles pour l'étude. Environ 60% des patients avaient déjà été exposés à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie. Environ 11% des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques.

Le critère principal était la proportion de patients qui atteignaient un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12. Les critères secondaires incluaient les réponses PASI 75 et PASI 90, la variation par rapport à l'inclusion du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) et la variation par rapport à l'inclusion du score total PedsQL (Paediatric Quality of Life Inventory), à la semaine 12. À la semaine 12, les sujets traités par ustekinumab présentaient une amélioration significativement supérieure de leur psoriasis et de leur qualité de vie comparativement aux sujets ayant reçu un placebo (voir tableau 7).

L'efficacité a été suivie chez tous les patients pendant 52 semaines après la première administration de l'agent étudié. Considérant la proportion de patients présentant un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) et la proportion de répondeurs PASI 75, il existe une différence entre le groupe traité par ustekinumab et le placebo lors de la première visite post-inclusion à la semaine 4, atteignant un maximum à la semaine 12. Les améliorations des scores PGA, PASI, CDLQI et PedsQL se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (voir tableau 7).

Tableau 7. Résumé des critères primaires et secondaires aux semaines 12 et 52

Étude Psoriasis de l'adolescent (CADMUS) (12 à 17 ans)			
	Semaine 12		Semaine 52
	Placebo	Dose recommandée d'ustekinumab	Dose recommandée d'ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Nombre de patients randomisés	37	36	35
PGA			
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA blanchi (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
Répondeurs PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
Répondeurs PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
Répondeurs 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%)
PedsQL			
Variation par rapport à l'inclusion[d] Moyenne (ET)	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] p < 0,001
[b] CDLQI : le CDLQI est un score utilisé en dermatologie pour évaluer l'impact d'une atteinte cutanée sur la qualité de vie liée à la santé dans la population pédiatrique. Un score CDLQI de 0 ou 1 indique l'absence d'impact sur la qualité de vie de l'enfant.
[c] p = 0,002
[d] PedsQL : le PedsQL est une mesure générale de qualité de vie liée à la santé développée pour les populations d'enfants et d'adolescents. Pour le groupe placebo à la semaine 12, N = 36.
[e] p = 0,028

Durant la phase contrôlée *versus* placebo jusqu'à la semaine 12, l'efficacité dans les groupes recevant la dose recommandée et la demi-dose recommandée était généralement comparable sur le critère primaire (69,4% et 67,6%, respectivement) bien qu'il soit mis en évidence un effet-dose pour des critères d'efficacité plus difficiles à atteindre (par exemple, PGA blanchi (score 0), PASI 90). Au-delà de la semaine 12, l'efficacité était généralement plus élevée et plus soutenue dans le groupe recevant la dose recommandée par rapport au groupe recevant la demi- dose recommandée. Dans ce dernier, une perte d'efficacité modeste a été plus fréquemment observée vers la fin de chacune des périodes d'administration de 12 semaines. Le profil de sécurité de la dose recommandée et celui de la demi- dose recommandée étaient comparables.

Enfants (6 à 11 ans)

L'efficacité de l'ustekinumab a été étudiée chez 44 patients pédiatriques âgés de 6 à 11 ans présentant un psoriasis en plaques modéré à sévère dans le cadre d'une étude multicentrique de phase 3, en ouvert, à bras unique (CADMUS Jr.). Les patients ont été traités à la dose recommandée d'ustekinumab (voir rubrique 4.2 ; n = 44) par injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivi d'une injection toutes les 12 semaines (Q12S).

Les patients ayant un score PASI ≥ 12, un score PGA ≥ 3 et une surface corporelle atteinte (SCA) d'au moins 10%, et qui étaient candidats à un traitement systémique ou à la photothérapie, étaient éligibles pour l'étude. Environ 43% des patients avaient déjà été exposés à un traitement systémique conventionnel ou à la photothérapie. Environ 5% des patients avaient déjà été exposés à des agents biologiques.

Le critère principal était la proportion de patients qui atteignaient un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12. Les critères secondaires incluaient les réponses PASI 75 et PASI 90, et la variation par rapport à l'inclusion du score CDLQI (Children's Dermatology Life Quality Index) à la semaine 12. À la semaine 12, les patients traités par ustekinumab présentaient une amélioration significativement supérieure de leur psoriasis et de leur qualité de vie liée à la santé (voir tableau 8).

L'efficacité a été suivie chez tous les patients pendant 52 semaines après la première administration de l'agent étudié. La proportion de patients présentant un score PGA blanchi (0) ou minimal (1) à la semaine 12 était de 77,3%. L'efficacité (définie comme PGA 0 ou 1) était observée dès la première visite post-inclusion à la semaine 4 et la proportion de sujets ayant obtenu un score PGA de 0 ou 1 a augmenté jusqu'à la semaine 16, puis est restée relativement stable jusqu'à la semaine 52. Les améliorations des scores PGA, PASI et CDLQI se sont maintenues jusqu'à la semaine 52 (voir tableau 8).

Tableau 8. Résumé des critères primaires et secondaires aux semaines 12 et 52

Étude Psoriasis pédiatrique (CADMUS Jr.) (6 à 11 ans)		
	Semaine 12	**Semaine 52**
	Dose recommandée d'ustekinumab	**Dose recommandée d'ustekinumab**
	N (%)	N (%)
Patients inclus	44	41
PGA		
PGA blanchi (0) ou minimal (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA blanchi (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Répondeurs PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Répondeurs PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Répondeurs PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Patients avec CDLQI > 1 à l'inclusion	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI de 0 ou 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI : le CDLQI est un score utilisé en dermatologie pour évaluer l'impact d'une atteinte cutanée sur la qualité de vie liée à la santé dans la population pédiatrique. Un score CDLQI de 0 ou 1 indique l'absence d'impact sur la qualité de vie de l'enfant.

Maladie de Crohn

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées dans trois études multicentriques randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo chez des patients adultes atteints d'une maladie de Crohn active modérée à sévère (score CDAI [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 et ≤ 450). Le programme de développement clinique consistait en deux études d'induction intraveineuse de 8 semaines (UNITI-1 et UNITI-2) suivies d'une étude d'entretien randomisée, sous-cutanée de 44 semaines (IM-UNITI), ce qui représente 52 semaines de traitement.

Les études d'induction incluaient 1 409 (UNITI-1, n = 769 ; UNITI-2, n = 640) patients. Le critère primaire d'évaluation des deux études d'induction était la proportion de sujets présentant une réponse clinique (définie comme une réduction du score CDAI ≥ 100 points) à la semaine 6. Les données d'efficacité ont été recueillies et analysées jusqu'à la semaine 8 pour les deux études. L'administration concomitante de corticoïdes oraux, d'immunomodulateurs, d'aminosalicylates et d'antibiotiques était autorisée et 75% des patients ont continué à recevoir au moins un de ces médicaments. Dans les deux études, les patients étaient randomisés pour recevoir une administration intraveineuse unique de la dose recommandée en fonction du poids d'environ 6 mg/kg (voir rubrique 4.2 du RCP de WEZENLA 130 mg solution à diluer pour perfusion), d'une dose fixe de 130 mg d'ustekinumab ou d'un placebo à la semaine 0.

Les patients de l'étude UNITI-1 étaient en échec ou intolérants à un précédent traitement anti-TNFα. Environ 48% des patients avaient présenté un échec lors d'1 précédent traitement anti-TNFα et 52% avaient échoué à 2 ou 3 précédents traitements anti-TNFα. Dans cette étude, 29,1% des patients avaient présenté une réponse initiale insuffisante (non-répondeurs primaires), 69,4% avaient répondu mais étaient en échappement après une réponse initiale (non-répondeurs secondaires) et 36,4% étaient intolérants aux anti-TNFα.

Les patients de l'étude UNITI-2 étaient en échec à au moins un traitement conventionnel, incluant les corticoïdes ou immunomodulateurs, et étaient naïfs d'anti-TNFα (68,6%) ou avaient précédemment reçu un traitement anti-TNFα sans échec (31,4%).

Dans UNITI-1 et UNITI-2, une proportion significativement supérieure de patients présentait une réponse et une rémission cliniques dans le groupe traité par ustekinumab comparativement au placebo (voir tableau 9). Chez les patients traités par ustekinumab, la réponse et la rémission cliniques étaient significatives dès la semaine 3 et ont continué à s'améliorer jusqu'à la semaine 8. Dans ces études d'induction, l'efficacité était plus élevée et plus durable dans le groupe recevant une dose déterminée en fonction du poids comparativement au groupe de dose 130 mg. Un dosage par palier est donc recommandé pour l'induction intraveineuse.

Tableau 9. Induction de la réponse et de la rémission cliniques dans les études UNITI-1 et UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	**Dose recommandée d'ustekinumab N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dose recommandée d'ustekinumab N = 209**
Rémission clinique, semaine 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Réponse clinique (100 points), semaine 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Réponse clinique (100 points), semaine 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Réponse 70 points, semaine 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Réponse 70 points, semaine 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique
La réponse 70 points est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 70 points
* Échec des anti-TNFα
** Échec des traitements conventionnels
[a] p < 0,001
[b] p < 0,01

L'étude d'entretien (IM-UNITI) a évalué 388 patients ayant obtenu une réponse clinique de 100 points à la semaine 8 après un traitement d'induction par ustekinumab dans les études UNITI-1 et UNITI-2. Les patients étaient randomisés pour recevoir un traitement d'entretien sous-cutané par 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines, ou 90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines ou un placebo pendant 44 semaines (pour la posologie recommandée pour le traitement d'entretien, voir rubrique 4.2).

Une proportion significativement supérieure de patients a maintenu une rémission et une réponse cliniques dans les groupes traités par ustekinumab comparativement au groupe placebo à la semaine 44 (voir tableau 10).

Tableau 10. Maintien de la réponse et de la rémission cliniques dans l'étude IM-UNITI (semaine 44 ; 52 semaines après l'initiation avec la dose d'induction)

	Placebo* N = 131†	**90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines N = 128†**	**90 mg d'ustekinumab toutes les 12 semaines N = 129†**
Rémission clinique	36%	53%[a]	49%[b]
Réponse clinique	44%	59%[b]	58%[b]
Rémission clinique sans corticoïdes	30%	47%[a]	43%[c]
Rémission clinique chez les patients :			
en rémission au début du traitement d'entretien	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
issus de l'étude CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
naïfs d'anti-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
issus de l'étude CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La rémission clinique est définie comme un score CDAI < 150 ; La réponse clinique est définie comme une réduction du score CDAI d'au moins 100 points ou un état de rémission clinique
* Le groupe placebo était constitué des patients ayant répondu à l'ustekinumab et randomisés pour recevoir le placebo au début du traitement d'entretien
† Patients présentant une réponse clinique 100 points à l'ustekinumab au début du traitement d'entretien
‡ Patients ayant présenté un échec sous traitement conventionnel, mais pas sous traitement anti-TNFα

§ Patients réfractaires/intolérants aux anti-TNFα
[a] p < 0,01
[b] p < 0,05
[c] significatif de manière nominale (p < 0,05)

Dans l'étude IM-UNITI, lors d'un traitement toutes les 12 semaines la réponse à l'ustekinumab n'a pas été maintenue chez 29 des 129 patients, et une adaptation posologique a été autorisée pour qu'ils reçoivent l'ustekinumab toutes les 8 semaines. L'échappement après une réponse initiale était défini par un score CDAI ≥ 220 points et une augmentation du score CDAI ≥ 100 points par rapport à l'inclusion. Chez ces patients, une rémission clinique a été obtenue chez 41,4% des patients 16 semaines après l'adaptation posologique.

Les patients qui ne présentaient pas de réponse clinique à l'induction par ustekinumab à la semaine 8 des études d'induction UNITI-1 et UNITI-2 (476 patients) sont entrés dans la portion non randomisée de l'étude d'entretien (IM-UNITI) et ont reçu une injection sous-cutanée de 90 mg d'ustekinumab à ce moment-là. Huit semaines plus tard, 50,5% des patients avaient obtenu une réponse clinique et continuaient de recevoir la dose d'entretien toutes les 8 semaines ; parmi ces patients poursuivant le traitement d'entretien, une majorité a présenté une réponse maintenue (68,1%) et obtenu une rémission (50,2%) à la semaine 44, à des proportions similaires aux patients ayant initialement répondu à l'induction par ustekinumab.

Sur 131 patients ayant répondu à l'induction par ustekinumab et randomisés dans le groupe placebo au début de l'étude d'entretien, 51 ont par la suite présenté une perte de réponse et reçu 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée toutes les 8 semaines. La majorité des patients ayant présenté une perte de réponse et repris l'ustekinumab l'ont fait dans les 24 semaines suivant la perfusion d'induction. Sur ces 51 patients, 70,6% ont obtenu une réponse clinique et 39,2% ont obtenu une rémission clinique 16 semaines après avoir reçu la première dose sous-cutanée d'ustekinumab.

Dans IM-UNITI, les patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à la semaine 44 étaient éligibles à continuer le traitement dans une étude d'extension. Parmi les 567 patients qui sont entrés et ont été traités par ustekinumab dans l'étude d'extension, la rémission et la réponse cliniques étaient généralement maintenues jusqu'à la semaine 252, chez les patients en échec aux anti-TNF et chez les patients en échec aux traitements conventionnels.

Aucun nouveau risque lié à la sécurité n'a été identifié après maximum 5 ans de traitement chez les patients atteints de maladie de Crohn.

Endoscopie

Dans une sous-étude, l'aspect endoscopique de la muqueuse a été évalué chez 252 patients présentant une activité initiale de la maladie à l'endoscopie les rendant éligibles à l'inclusion. Le critère primaire d'évaluation était le changement par rapport à l'inclusion du score SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), un score composite portant, au niveau de 5 segments iléo-coliques, sur la présence/taille des ulcères, la proportion de surface muqueuse couverte par des ulcères, la proportion de surface muqueuse présentant toute autre lésion et la présence/le type de rétrécissements/sténoses. À la semaine 8, après une dose unique d'induction en intraveineuse, le changement du score SES-CD était supérieur dans le groupe ustekinumab (n = 155, changement moyen = −2,8) comparativement au groupe placebo (n = 97, changement moyen = −0,7, p = 0,012).

Réponse sur les fistules

Dans un sous-groupe de patients présentant des fistules avec écoulement à l'inclusion (8,8% ; n = 26), 12/15 (80%) des patients traités par ustekinumab ont obtenu une réponse sur les fistules sous 44 semaines (définie comme une réduction du nombre de fistules avec écoulement ≥ 50% par rapport à l'inclusion dans l'étude d'induction) comparé à 5/11 (45,5%) des patients exposés au placebo.

Qualité de vie liée à la santé

La qualité de vie liée à la santé a été évaluée par les questionnaires sur la maladie inflammatoire intestinale (IBDQ) et SF-36. À la semaine 8, les patients recevant l'ustekinumab ont montré des améliorations supérieures, de manière statistiquement significative, et importantes sur le plan clinique, du score total IBDQ et de la composante mentale du score SF-36 dans les études UNITI-1 et UNITI-2, et de la composante physique du score SF-36 dans l'étude UNITI-2, comparativement au placebo. Ces améliorations se sont généralement mieux maintenues chez les patients traités par ustekinumab dans l'étude IM-UNITI jusqu'à la semaine 44 comparativement au placebo. L'amélioration de la qualité de vie liée à la santé était généralement maintenue pendant l'étude d'extension jusqu'à la semaine 252.

Immunogénicité

Des anticorps dirigés contre l'ustekinumab peuvent se développer durant le traitement par ustekinumab, et la plupart sont neutralisants. La formation d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab est associée à une augmentation de la clairance de l'ustekinumab et à une diminution de l'efficacité de l'ustekinumab, sauf chez les patients atteints de la maladie de Crohn, chez qui aucune diminution de l'efficacité n'a été observée. Il n'y a pas de corrélation apparente entre la présence d'anticorps dirigés contre l'ustekinumab et la survenue de réactions au site d'injection.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'ustekinumab dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans la maladie de Crohn (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Maladie de Crohn chez l'enfant

La sécurité et l'efficacité de l'ustekinumab ont été évaluées chez 48 patients pédiatriques pesant au moins 40 kg, au cours d'une analyse intermédiaire d'une étude de phase 3 multicentrique (UNITIJr) chez des patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn active modérée à sévère (définie par un score PCDAI [Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30) pendant 52 semaines de traitement (8 semaines de traitement d'induction et 44 semaines de traitement d'entretien). Les patients inclus dans l'étude avaient présenté une réponse insuffisante ou n'avaient pas toléré un précédent traitement biologique ou conventionnel pour la maladie de Crohn. L'étude comprenait un traitement d'induction en ouvert avec une dose intraveineuse unique d'ustekinumab d'environ 6 mg/kg (voir rubrique 4.2), suivi d'une phase randomisée en double aveugle de traitement d'entretien sous-cutané de 90 mg d'ustekinumab administré toutes les 8 ou 12 semaines.

Résultats d'efficacité

Le critère primaire de l'étude était la rémission clinique à la semaine 8 de l'induction (définie par un score PCDAI ≤ 10). La proportion de patients ayant atteint une rémission clinique était de 52,1 % (25/48), ce qui est comparable à celle observée dans les études de phase 3 sur l'ustekinumab chez l'adulte.

La réponse clinique a été observée dès la semaine 3. La proportion de patients présentant une réponse clinique à la semaine 8 (définie comme une réduction du score PCDAI de > 12,5 points par rapport à l'inclusion, avec un score PCDAI total ne dépassant pas 30) était de 93,8 % (45/48).

Le Tableau 11 présente les analyses des critères secondaires jusqu'à la semaine 44 d'entretien.

Tableau 11 : Résumé des critères secondaires jusqu'à la semaine 44 d'entretien

	Ustekinumab 90 mg toutes les 8 semaines N = 23	**Ustekinumab 90 mg toutes les 12 semaines N = 25**	**Nombre total de patients N = 48**
Rémission clinique *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Rémission clinique sans corticoïdes §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Rémission clinique pour les patients qui étaient en rémission clinique à la semaine 8 de l'induction *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Réponse clinique †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Réponse endoscopique £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* La rémission clinique est définie par un score PCDAI ≤ 10 points.
§ La rémission sans corticoïdes est définie par un score PCDAI de ≤ 10 points sans recevoir de corticoïdes pendant au moins 90 jours avant la semaine 44 d'entretien.
† La réponse clinique est définie comme une réduction du score PCDAI de ≥ 12,5 points par rapport à l'inclusion avec un score PCDAI total ne dépassant pas 30.
£ La réponse endoscopique est définie comme une réduction du score SES-CD de ≥ 50 % ou un score SES-CD ≤ 2, chez les patients ayant un score SES-CD ≥ 3 à l'inclusion.

Ajustement posologique

Les patients qui sont entrés dans la phase d'entretien et qui ont présenté une perte de réponse basée sur le score PCDAI étaient éligibles à un ajustement posologique. Les patients sont soit passés d'un traitement toutes les 12 semaines à un traitement toutes les 8 semaines ou sont restés sur un traitement toutes les 8 semaines (ajustement placebo). 2 patients ont eu un ajustement posologique avec l'intervalle de traitement le plus court. Chez ces patients, la rémission clinique a été atteinte chez 100 % (2/2) des patients 8 semaines après l'ajustement posologique.

Le profil de sécurité des phases de traitement d'induction et d'entretien dans la population pédiatrique pesant au moins 40 kg est comparable avec celui établi chez les patients adultes atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.8).

Biomarqueurs inflammatoires sériques et fécaux

Le changement moyen à la semaine 44 d'entretien par rapport à l'inclusion des concentrations de protéine C-réactive (CRP) et de calprotectine fécale était de -11,17 mg/L (24,159) et de -538,2 mg/kg (1271,33), respectivement.

Qualité de vie liée à la santé

Les scores totaux IMPACT-III et tous les sous-domaines (symptômes intestinaux, symptômes systémiques liés à la fatigue et bien-être) ont montré des améliorations cliniquement significatives après 52 semaines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le temps médian nécessaire pour atteindre la concentration sérique maximale (t_{max}) était de 8,5 jours après une administration unique de 90 mg en sous-cutanée chez des sujets sains. Après administration unique de 45 mg ou de 90 mg en sous-cutanée chez des patients présentant un psoriasis, les valeurs médianes t_{max} de l'ustekinumab étaient comparables à celles observées chez des sujets sains.

La biodisponibilité absolue de l'ustekinumab après une administration unique en sous-cutanée était estimée à 57,2% chez les patients présentant un psoriasis.

Distribution

Le volume de distribution médian pendant la phase finale (V_Z) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 57 et 83 mL/kg.

Biotransformation

La voie métabolique exacte de l'ustekinumab n'est pas connue.

Elimination

La clairance médiane systémique (Cl) après administration unique en intraveineuse à des patients présentant un psoriasis était comprise entre 1,99 et 2,34 mL/jour/kg. La demi-vie médiane ($t_{1/2}$) de l'ustekinumab était d'environ 3 semaines chez les patients présentant un psoriasis, un rhumatisme psoriasique ou une maladie de Crohn, elle était comprise entre 15 et 32 jours sur l'ensemble des études ustekinumab réalisées dans le psoriasis et le rhumatisme psoriasique. Dans une analyse pharmacocinétique de population, la clairance apparente (Cl/F) et le volume de distribution apparent (V/F) étaient respectivement de 0,465 L/jour et de 15,7 L chez des patients présentant un psoriasis. La Cl/F de l'ustekinumab n'était pas influencée par le sexe. L'analyse pharmacocinétique de population a montré qu'il y avait une tendance vers une plus grande clairance de l'ustekinumab chez les patients testés positivement aux anticorps anti-ustekinumab.

Linéarité de dose

L'exposition systémique de l'ustekinumab (C_{max} et ASC) a augmenté de manière quasi-proportionnelle à la dose après administration unique intraveineuse à des posologies comprises entre 0,09 mg/kg et 4,5 mg/kg ou après une administration unique sous-cutanée à des posologies comprises entre environ 24 mg et 240 mg chez des patients présentant un psoriasis.

Dose unique *versus* doses multiples

Les profils sériques de concentration de l'ustekinumab en fonction du temps étaient généralement prévisibles après administration en sous-cutanée d'une dose unique ou de doses multiples. Chez les patients atteints de psoriasis, les concentrations sériques à l'équilibre de l'ustekinumab ont été atteintes à la semaine 28 après des doses initiales en sous-cutanée aux semaines 0 et 4 suivies d'une dose toutes les 12 semaines. La concentration médiane à l'équilibre était comprise entre 0,21 microgramme/mL et 0,26 microgramme/mL (45 mg) et entre 0,47 microgramme/mL et 0,49 microgramme/mL (90 mg) chez les patients atteints de psoriasis. Il n'y avait pas d'accumulation apparente de la concentration sérique de l'ustekinumab au cours du temps lors d'administrations sous-cutanées toutes les 12 semaines.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, après une dose intraveineuse de ~6 mg/kg, à partir de la semaine 8, une posologie d'entretien de 90 mg d'ustekinumab par voie sous-cutanée a été administrée toutes les 8 ou 12 semaines. La concentration d'ustekinumab à l'état d'équilibre a été atteinte au début de la deuxième dose d'entretien. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les concentrations minimales médianes à l'état d'équilibre variaient de 1,97 microgramme/mL à 2,24 microgrammes/mL et de 0,61 microgramme/mL à 0,76 microgramme/mL lors de l'administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ou toutes les 12 semaines, respectivement. Les niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre résultant d'une administration de 90 mg d'ustekinumab toutes les 8 semaines ont été associés à des taux plus élevés de rémission clinique comparés aux niveaux minimaux d'ustekinumab à l'état d'équilibre après une administration de 90 mg toutes les 12 semaines.

Impact du poids sur la pharmacocinétique

Dans une analyse pharmacocinétique de population utilisant des données issues de patients atteints de psoriasis, le poids s'est révélé être la covariable impactant le plus significativement la clairance de l'ustekinumab. La Cl/F médiane chez les patients de poids > 100 kg était environ 55% plus importante que chez les patients de poids ≤ 100 kg. Le V/F médian chez des patients de poids > 100 kg était environ 37% plus important que chez ceux de poids ≤ 100 kg. Les concentrations sériques minimales médianes résiduelles de l'ustekinumab chez des patients de poids plus élevé (> 100 kg) du groupe 90 mg étaient comparables à celles des patients de poids plus faible (≤ 100 kg) du groupe 45 mg. Des résultats similaires ont été obtenus dans une analyse pharmacocinétique de population confirmatoire, utilisant des données issues de patients atteints de rhumatisme psoriasique.

Adaptation de la posologie

Sur la base des données observées et des analyses PK de population, chez les patients atteints de la maladie de Crohn, les patients randomisés ayant perdu leur réponse au traitement présentaient, au fil du temps, des concentrations sériques d'ustekinumab plus faibles par rapport aux patients ne présentant pas de perte de réponse. Dans la maladie de Crohn, l'adaptation de la posologie de 90 mg toutes les 12 semaines à 90 mg toutes les 8 semaines était associée à une augmentation des concentrations plasmatiques minimales d'ustekinumab et à une augmentation associée de l'efficacité.

Populations particulières

Aucune donnée pharmacocinétique n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Aucune étude spécifique n'a été conduite chez les patients âgés.

La pharmacocinétique de l'ustekinumab était généralement comparable entre les patients asiatiques et non-asiatiques présentant un psoriasis.

Chez les patients atteints de la maladie de Crohn, la variabilité de la clairance de l'ustekinumab était affectée par le poids corporel, le taux d'albumine sérique, le sexe, et le statut d'anticorps anti-ustekinumab, tandis que le poids corporel était la variable principale affectant le volume de distribution. De plus, dans la maladie de Crohn, la clairance était affectée par la protéine C réactive, le statut d'échec des anti-TNF et l'origine ethnique (asiatique *versus* non asiatique). L'impact de ces covariables était de ± 20% des valeurs typiques ou de référence du paramètre PK respectif ; ainsi, l'ajustement posologique n'est pas garanti pour ces covariables. L'utilisation concomitante d'immunomodulateurs n'a pas eu d'impact significatif sur l'élimination de l'ustekinumab.

L'analyse pharmacocinétique de population n'a pas montré de signe d'effet du tabac ou de l'alcool sur la pharmacocinétique de l'ustekinumab.

La biodisponibilité d'ustekinumab après une administration en seringue ou stylo prérempli était comparable.

Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de psoriasis, traités par la dose recommandée en fonction du poids, étaient généralement comparables à celles de la population adulte atteinte de psoriasis traitée par la dose adulte. Les concentrations sériques d'ustekinumab chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans (CADMUS) atteints de psoriasis traités par la demi-dose recommandée en fonction du poids étaient généralement inférieures à celles observées chez les adultes.

Les concentrations sériques à l'état d'équilibre chez les patients pédiatriques atteints de la maladie de Crohn pesant au moins 40 kg étaient comparables à celles de la population adulte atteinte de la maladie de Crohn.

Régulation des enzymes du CYP450

Les effets de l'IL-12 ou de l'IL-23 sur la régulation des enzymes du CYP450 ont été évalués dans une étude in vitro sur des hépatocytes humains, qui a montré que l'IL-12 et/ou l'IL-23 à des concentrations de 10 ng/mL n'altéraient pas les activités enzymatiques du CYP450 humain (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ou 3A4; voir rubrique 4.5).

Une étude d'interaction médicamenteuse de phase 1, en ouvert, CNTO1275CRD1003, a été conduite pour évaluer l'effet de l'ustekinumab sur l'activité enzymatique du cytochrome P450 suite à des doses d'induction et d'entretien chez des patients atteints de maladie de Crohn active (n = 18). Il n'y a pas eu de modification cliniquement significative observée sur l'exposition à la caféine (substrat du CYP1A2), la warfarine (substrat du CYP2C9), l'oméprazole (substrat du CYP2C19), au dextrométhorphane (substrat du CYP2D6) ou au midazolam (substrat du CYP3A) lors d'une utilisation concomitante avec l'ustekinumab aux doses recommandées approuvées chez les patients atteints de la maladie de Crohn (voir rubrique 4.5).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de toxicologie en administration répétée, de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement incluant des évaluations de pharmacologie de sécurité, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme (par exemple, organotoxicité). Dans les études de toxicologie des fonctions de reproduction et de développement menées chez les singes cynomolgus, aucun effet indésirable sur les indices de fertilité chez le mâle, ni aucune anomalie congénitale ou toxicité sur le développement n'ont été observés. Aucun effet délétère sur les indices de fertilité chez la femelle n'a été observé en utilisant un analogue d'un anticorps anti IL-12/23 chez les souris.

Les niveaux de doses utilisées dans les études animales étaient jusqu'à approximativement 45 fois supérieurs à la dose maximale équivalente destinée à être administrée aux patients atteints de psoriasis et ont conduit à des pics de concentrations sériques chez le singe plus de 100 fois supérieurs à ceux observés chez l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée avec l'ustekinumab en raison du manque de modèles appropriés pour un anticorps sans réactivité croisée avec l'IL-12/23 p40 des rongeurs.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate monohydraté de L-histidine
Polysorbate 80 (E 433)
Saccharose
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

WEZENLA 45 mg solution injectable

3 ans

WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie

3 ans

WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie

3 ans

Les flacons ou les seringues préremplies individuelles peuvent être conservés à température ambiante jusqu'à 30°C pendant une période unique de 30 jours maximum dans le carton d'origine à l'abri de la lumière. Inscrire la date à laquelle le flacon ou la seringue préremplie est retiré(e) du réfrigérateur ainsi que la date limite de son utilisation. La date à laquelle la seringue ne doit plus être utilisée ne doit pas dépasser la date de péremption initiale imprimée sur le carton. Une fois qu'un flacon ou une seringue a été conservé(e) à température ambiante (jusqu'à 30°C), il/elle ne doit pas être remis(e) au réfrigérateur. Jeter la seringue ou le flacon s'il/si elle n'est pas utilisé(e) dans les 30 jours suivant sa conservation à température ambiante ou à la date de péremption initiale, si celle-ci est antérieure.

Après prélèvement dans une seringue jetable, la stabilité physico-chimique de la solution a été démontrée pendant 24 heures entre 15°C et 25°C. Ne pas remettre au réfrigérateur.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Ne pas congeler.
Conserver le flacon ou la seringue préremplie dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.
Si nécessaire, les seringues préremplies individuelles ou les flacons peuvent être conservés à température ambiante jusqu'à 30°C (voir rubrique 6.3).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

WEZENLA 45 mg solution injectable

0,5 mL de solution dans un flacon de 2 mL en verre de type I fermé par un bouchon en élastomère.

WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie

0,5 mL de solution dans une seringue préremplie de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille. La seringue est équipée d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille.

WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie

1 mL de solution dans une seringue préremplie de 1 mL en verre de type I avec une aiguille fixe en acier inoxydable et un protège aiguille. La seringue est équipée d'un dispositif automatique de protection de l'aiguille.

WEZENLA est disponible dans une boîte contenant 1 flacon ou 1 seringue préremplie.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ne pas agiter la solution contenue dans le flacon ou la seringue préremplie de WEZENLA. Avant administration sous-cutanée, la solution doit être inspectée visuellement pour mettre en évidence la présence de particules ou un changement de coloration. La solution est limpide à opalescente, incolore à jaune clair. Le médicament ne doit pas être utilisé si la solution est décolorée ou laiteuse, ou si des particules étrangères sont présentes. Avant administration, il convient de laisser WEZENLA atteindre la température ambiante (approximativement une demi-heure). Des instructions détaillées pour l'utilisation sont mentionnées dans la notice.

WEZENLA ne contient pas de conservateur ; tout médicament non utilisé restant dans le flacon ou la seringue ne doit pas être utilisé. WEZENLA est contenu dans un flacon stérile à usage unique ou dans une seringue préremplie à usage unique. La seringue, l'aiguille et le flacon ne doivent jamais être réutilisés. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Avec le flacon à dose unique, une seringue de 1 mL avec une aiguille de 27 gauge, ½ pouce (13 mm) est recommandée.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

WEZENLA 45 mg solution injectable

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg solution injectable en seringue préremplie.

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg solution injectable en seringue préremplie.

EU/1/24/1823/003

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 20 juin 2024

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

juillet 2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.