WEZENLA®

(ustequinumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

45 mg e 90 mg – Seringa Preenchida

WEZENLA®

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

WEZENLA solução injetável de 45 mg/0,5 mL em embalagem contendo 1 seringa preenchida.

WEZENLA solução injetável de 90 mg/1,0 mL em embalagem contendo 1 seringa preenchida.

VIA SUBCUTÂNEA

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 6 ANOS E ACIMA DE 60 KG

COMPOSIÇÃO

Cada seringa preenchida de 45 mg contém:

	45 mg / 0,5 mL
ustequinumabe.....	45 mg
Excipientes: água para injetáveis, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.....	q.s.

Cada seringa preenchida de 90 mg contém:

	90 mg / 1 mL
ustequinumabe.....	90 mg
Excipientes: água para injetáveis, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, polissorbato 80 e sacarose.....	q.s.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Psoríase em Placa

Adultos

WEZENLA é indicado no tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em adultos que não responderam, ou que têm uma contraindicação, ou que são intolerantes a outras terapêuticas sistêmicas, incluindo ciclosporina, metotrexato e radiação ultravioleta A associada à administração de psoraleno (PUVA).

População Pediátrica

WEZENLA é indicado para o tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

WEZENLA, isolado ou em combinação com metotrexato, é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes adultos, quando a resposta ao tratamento com drogas antirreumáticas modificadoras da doença (DMARD) foi inadequada.

Doença de Crohn

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

Colite Ulcerativa

WEZENLA é indicado para o tratamento de pacientes adultos com Colite Ulcerativa ativa moderada a grave, que

tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou à terapia com medicamentos biológicos ou que tem contraindicações para tais terapias.

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal $IgG1_{kappa}$ completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas: interleucina (IL)-12 e IL-23. Ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Ustequinumabe não se liga a IL-12 nem a IL-23 pré-ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo da célula que tem o receptor.

A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células "natural killer" (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (INFγ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos sadios, implicando a IL- 12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL- 23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de INFγ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na ênteses em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da ênteses.

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

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Rastreabilidade

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

Infecções

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

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

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

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

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

Malignidades

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

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

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

Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória

Sistêmica

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de **WEZENLA** deve ser descontinuada.

Respiratória

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

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas não sejam administradas concomitantemente com **WEZENLA**.

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

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

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

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

Imunossupressão

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

Exposição infantil in útero

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

Imunoterapia

Ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. **WEZENLA** pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas, especialmente para anafilaxia.

Populações especiais

Pacientes pediátricos

Não foram conduzidos estudos específicos de ustequinumabe em pacientes pediátricos abaixo de 6 anos.

Pacientes idosos

Dos 6710 pacientes expostos ao ustequinumabe havia 340 com idade igual ou superior a 65 anos (incluindo 58 pacientes com doença de Crohn e 34 com colite ulcerativa). Não foram observadas diferenças importantes relacionadas à idade na depuração ou no volume de distribuição em estudos clínicos. Embora, no geral, não tenham sido observadas diferenças na segurança ou eficácia entre pacientes mais jovens e idosos nos estudos clínicos das indicações aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez, Amamentação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

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

Os dados coletados de gestações após exposição ao **WEZENLA**, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o

primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de **WEZENLA** durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

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

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

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

Interações medicamentosas

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas do CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades das enzimas do CYP450 humano (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ou 3A4). Estes resultados não sugerem haver necessidade de ajustes de dose em pacientes que estejam recebendo substratos de CYP450 concomitantemente.

Vacinas de microrganismos vivos não devem ser administradas concomitantemente a **WEZENLA**.

CONTÉM AÇÚCAR.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde. Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando imunossupressor. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamento imunossupressor.

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

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

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

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

WEZENLA deve ser armazenado em geladeira (entre 2 a 8°C), proteger da luz. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.

Prazo de validade do medicamento em seringa preenchida: 36 meses

Se necessário, as seringas preenchidas individuais de **WEZENLA** podem ser conservados à temperatura ambiente até 30°C durante um período único máximo de 30 dias na embalagem original com proteção contra a luz. Registre a data em que a seringa preenchida de 45 mg é retirado do frigorífico pela primeira vez. A nova data de validade não deve exceder a data de validade original impressa na caixa. Uma vez que a seringa preenchida de 45 mg tenha sido conservado à temperatura ambiente, não deve ser devolvido ao frigorífico. Elimine a seringa preenchida ou o frasco para injetáveis de 45 mg se não for utilizado no prazo de 30 dias após conservação à temperatura ambiente.

O medicamento é fornecido em uma seringa preenchida (PFS) como uma solução estéril, de uso único, sem conservantes, transparente a opalescente, incolor a amarelo claro para injeção subcutânea.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas ou descoloração antes da administração. A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelo claro. O medicamento não deve ser usado se a solução estiver descolorida ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dosagem

Psoríase em placa - Adultos

Para o tratamento da psoríase em placa **WEZENLA** é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada de **WEZENLA** é 45 mg administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. A interrupção do tratamento deve ser considerada em pacientes que não apresentem qualquer resposta ao tratamento até as 28 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg, nos mesmos intervalos de tempo.

- Ajuste de dose

Para pacientes que respondem inadequadamente a 45 mg a cada 12 semanas, pode-se considerar a possibilidade de tratamento com 90 mg a cada 12 semanas. Para pacientes que responderam inadequadamente à posologia de 90 mg a cada 12 semanas, uma dose de 90 mg a cada 8 semanas pode ser considerada.

- Retratamento

O retratamento com um esquema posológico nas Semanas 0 e 4 após interrupção da terapia mostrou ser seguro e eficaz.

Artrite psoriásica - Adultos

A dose recomendada de **WEZENLA** é 45 mg, administrada nas Semanas 0 e 4 e, depois, a cada 12 semanas. Alternativamente, a dose de 90 mg pode ser usada em pacientes com peso corpóreo maior que 100 kg.

Doença de Crohn e colite ulcerativa

No regime de tratamento, a primeira dose de **WEZENLA** é administrada por via intravenosa. Para a posologia do regime de dosagem intravenosa, vide bula de **WEZENLA** 130 mg solução injetável.

A primeira administração subcutânea de 90 mg de **WEZENLA** deve ocorrer na Semana 8 após a dose intravenosa. Depois disso, recomenda-se a administração a cada 12 semanas.

Os pacientes que não apresentarem resposta adequada nas 8 semanas após a primeira dose subcutânea, podem receber uma segunda dose subcutânea.

Os pacientes que perderem a resposta na dosagem a cada 12 semanas podem se beneficiar de um aumento na frequência de dosagem a cada 8 semanas.

Os pacientes podem ser administrados posteriormente a cada 8 semanas ou a cada 12 semanas de acordo com o julgamento clínico.

Deve-se considerar a interrupção do tratamento em pacientes que não apresentarem evidência de benefício terapêutico 16 semanas após a dose de indução IV ou 16 semanas após a mudança para a dose de manutenção a cada 8 semanas.

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

Para a doença de Crohn ou Colite ulcerativa, se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

Para a posologia e modo de usar por via intravenosa, vide bula de **WEZENLA** 130 mg solução injetável.

Psoríase em placa – População pediátrica, 6 anos ou mais

Para o tratamento de psoríase em placa, **WEZENLA** deve ser administrado por via subcutânea. A dose recomendada de **WEZENLA** é baseada no peso corporal como demonstrado abaixo (Tabela 1). **WEZENLA** deve ser administrado nas Semanas 0 e 4 e depois a cada 12 semanas.

Tabela 1: Dose Recomendada de WEZENLA para psoríase pediátrica

Peso	Dose Recomendada	Forma Farmacêutica
≥ 60 a ≤ 100 kg	45 mg	Seringa preenchida
> 100 kg	90 mg	Seringa preenchida

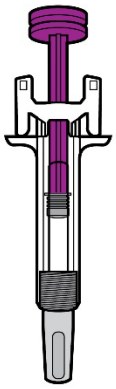
Instruções para uso, manipulação e descarte

WEZENLA deve ser utilizado sob supervisão e orientação médica. Em pacientes pediátricos, é recomendado que **WEZENLA** seja administrado por um profissional da saúde. **WEZENLA** pode ser aplicado por você ou seu cuidador, se o seu médico considerar apropriado, após treinamento adequado na técnica de administração subcutânea e descarte. Durante o tratamento recomenda-se o acompanhamento médico, conforme necessário.

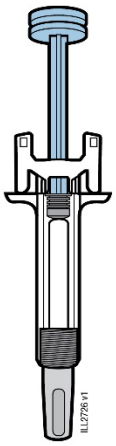
Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de **WEZENLA** de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo do paciente.

A) Instruções de uso da seringa preenchida

1. Informações importantes



45 mg/0,5 mL



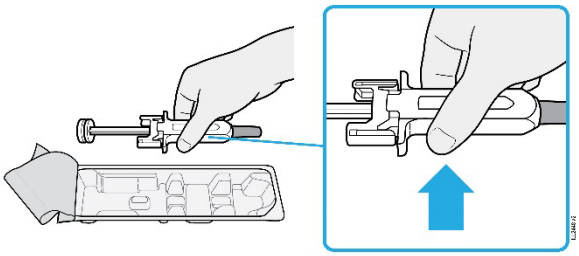
90 mg/ 1 mL

- É importante que você não tente realizar a injeção até que você tenha lido e compreendido completamente estas instruções de uso.
- Crianças com 12 anos ou mais com psoríase que pesam 60kg ou mais devem usar a seringa preenchida sob supervisão dos pais ou cuidador.
- **Não** usar a seringa se o cartucho estiver danificado ou se selo de segurança estiver rompido.
- **Não** usar a seringa após data de validade descrita no rótulo.
- **Não** chacoalhar a seringa.
- **Não** remover a tampa da seringa até que você esteja pronto para a injeção.
- **Não** usar a seringa caso ela tenha sido congelada.
- **Não** usar a seringa caso ela tenha sido derrubada em uma superfície rígida. Parte da seringa pode estar quebrada mesmo que não se possa ver a rachadura. Utilizar uma nova seringa e ligar para o Serviço de Atendimento ao Cliente Amgen (SAC).
- A seringa não contém látex.

Importante: Mantenha a seringa e coletor de materiais perfurocortantes for a da vista e alcance de crianças.

2. Preparação de WEZENLA

Segurar a seringa pelo corpo e removê-la da embalagem



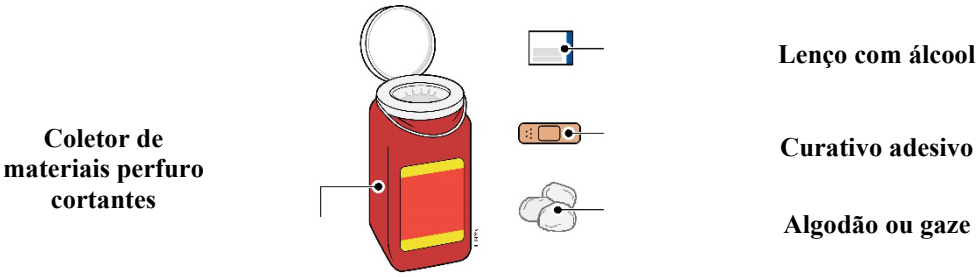
- **Não** segurar pela haste do êmbolo, suporte para os dedos ou tampa da agulha.
- **Não** segurar os clips de proteção da agulha.

Aguardar 30 minutos para que a seringa atinja temperatura ambiente

Aguardar

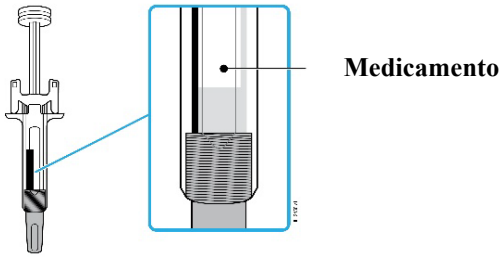
- Deixar a seringa aquecer naturalmente.
- Não aquecer com água quente, no microondas ou radiação solar direta.
- Não chacoalhar a seringa em momento algum.
- Usar a seringa em temperatura ambiente proporciona uma injeção mais confortável.

Reunir e colocar os itens para sua injeção em uma superfície limpa e bem iluminada.



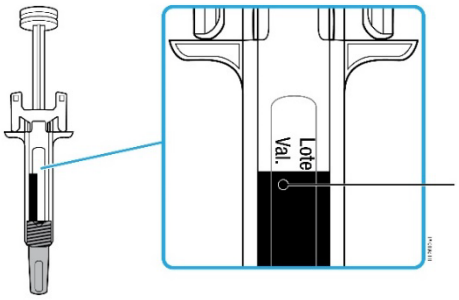
3. Preparando-se para a injeção

Inspecionar o medicamento. Ele deve estar límpido a levemente opalescente e incolor a amarelo claro.



- Não há problema em ver bolhar de ar.
- **Não** usar se o medicamento estiver congelado, turvo, sem cor contiver partículas grandes.

Verificar a data de validade (Val.) e inspecionar a seringa



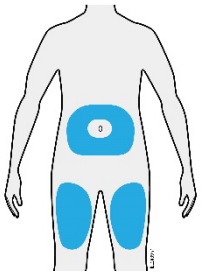
Validade

- Não usar se ultrapassada a data de validade.
- Não usar a seringa se:

  -A tampa estiver ausente ou solta.
  -Houver rachaduras ou partes quebradas.
  -Tiver sido derrubada em uma superfície rígida.

- Certificar-se de que você está com o medicamento e dose corretos.

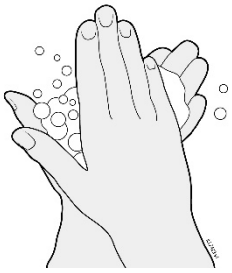
Injetar em um dos locais a seguir



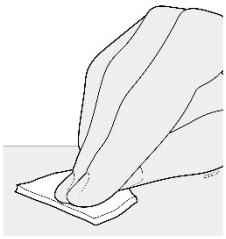
- Injetar em sua coxa ou abdômen (a pelo menos 5 cm do umbigo).
- Escolher um local diferente para cada injeção.
- Uma outra pessoa pode injetar em sua coxa, abdômen, parte posterior do braço, ou glúteo.

Importante: Evitar áreas com cicatrizes, estrias ou com a pele sensível, machucada, avermelhada ou enrijecida.

Lavar as mãos abundantemente com água e sabão



Limpar o local da injeção com álcool

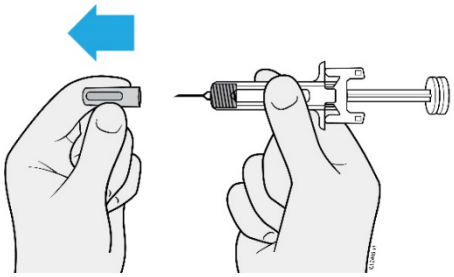


- Deixe sua pele secar naturalmente
- **Não** tocar essa área novamente antes de injetar

4. Injetando WEZENLA

Puxe a tampa da agulha enquanto segura o corpo da seringa.

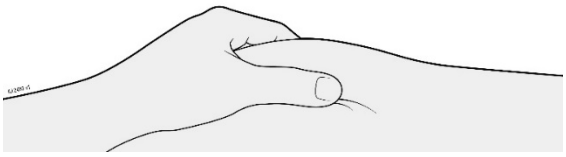
Importante: Somente retirar a tampa quando você puder injetar imediatamente (dentro de 5 minutos), pois o medicamento pode secar.



- **Não** torcer ou dobrar a tampa da agulha
- **Nunca** colocar a tampa da agulha de volta. Isso pode danificar a agulha.
- **Não** deixar nada tocar a agulha uma vez que a tampa tiver sido removida.
- **Não** colocar a seringa em superfície alguma uma vez que a tampa tiver sido removida.
- **Não** tentar expulsar bolhar de ar. Não há problema em ver bolhas de ar.
- Ver uma gota do medicamento na ponta da agulha é normal.

Pinçar a pele ao redor do local de aplicação antes da injeção

PINÇAR

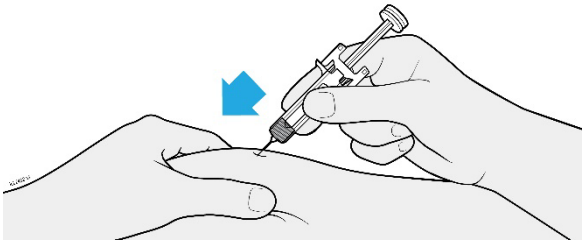


- Pinçar a pele entre o polegar e dedo indicador para criar uma prega para injeção.
- Se possível, a prega deve ter cerca de 5 cm de extensão.

Importante: Continuar pinçando a pele até que a injeção seja finalizada.

Inserir a agulha na prega pinçada

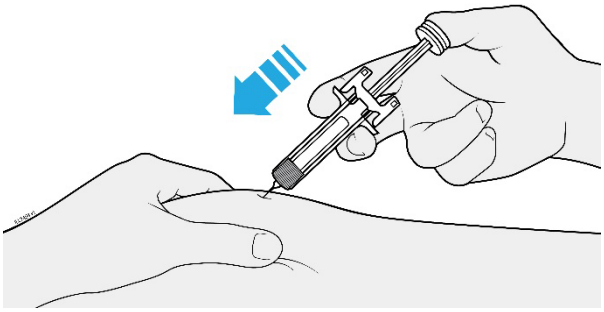
INSERIR



- Inserir a agulha na prega pinçada em ângulo reto ou com pelo menos 45 graus.
- **Não** colocar o dedo sobre a haste do êmbolo enquanto estiver inserindo a agulha, pois isso pode resultar na perda de medicamento

Pressionar a ponta do êmbolo para baixo lentamente até que ele alcance a cavidade do dispositivo de segurança da agulha

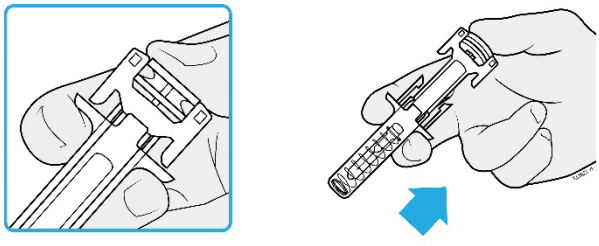
INJETAR



- **Não** puxar o êmbolo de volta em nenhum momento.
- **Não** remover a seringa até que todo o medicamento tenha sido injetado.

Manter a ponta do êmbolo pressionada e remover a agulha da pele.

REMOVER

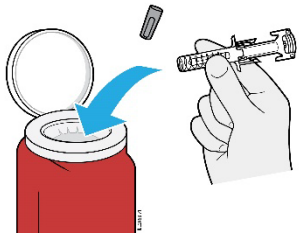


- Manter a ponta do êmbolo pressionada e remover a agulha da pele.
- Despinçar a pele após remover a agulha.
- Retirar seu polegar lentamente da ponta do êmbolo. Isto permitirá que a seringa vazia se mova para cima até que a agulha esteja totalmente coberta pelo protetor da agulha.

5. Descartar e finaliza a aplicação de WEZENLA

Importante: Nunca puxar o protetor da agulha de volta.

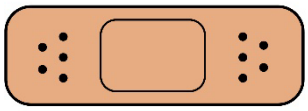
Coloque a seringa e a tampa da agulha usadas no coletor de materiais perfurocortantes.

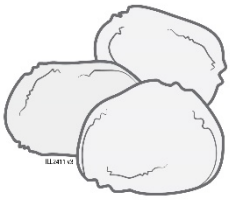


- **Não reutilize a seringa.**

Importante: Não descarte a seringa no lixo comum de casa.

Verificar o local da injeção





Não esfregar o local de injeção.

- **Se houver sangue, pressione o local da injeção com algodão ou gaze. Aplicar um curativo adesivo, se necessário.**

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

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

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

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

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

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

Tabela 2: Exposição de longo prazo ao Stelara em estudos clínicos fase 2 e fase 3.	
Exposição	**Número de pacientes**
6 meses	4577[a]
1 ano	3648[a]
≥ 4 anos	2194[b]
≥ 5 anos	1148[b]

[a] Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.
[b] Número de pacientes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

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

A seguir é apresentado um resumo das reações adversas dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa. A frequência destas reações adversas foi baseada naquelas que ocorreram durante os períodos iniciais controlados dos estudos clínicos. As reações adversas são classificadas por frequência, conforme apresentado a seguir:

Reação comum (ocorre entre 1% e 10% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômito.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia (dor na região lombar), mialgia (dor muscular), artralgia (dor nas articulações).
Distúrbios gerais e condições no local da administração: fadiga, eritema no local da aplicação (vermelhidão na pele), dor no local da aplicação.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções e infestações: celulite, infecções dentárias, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.
Distúrbios psiquiátricos: depressão.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.
Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia (fraqueza).

Infecções
Em estudos controlados por placebo em pacientes com psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com Stelara e os tratados com placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes com psoríase, pacientes com artrite psoriásica, pacientes com doença de Crohn e pacientes com colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente/ano de acompanhamento dos pacientes tratados com Stelara e 1,35 por paciente/ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,03 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com Stelara (30 infecções graves em 930 pacientes/ano de acompanhamento) e 0,03 por paciente/ano de acompanhamento em pacientes tratados com placebo (15 infecções graves em 434 pacientes/ano de acompanhamento).

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15227 pacientes/ano expostos ao Stelara em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 anos para os estudos de colite ulcerativa. A taxa de infecção foi de 0,85 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com Stelara. A taxa de infecções graves foi de 0,02 por paciente/ano de

acompanhamento em pacientes tratados com o Stelara (289 infecções graves em 15227 pacientes/ano de acompanhamento) e incluiu pneumonia, abcesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

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

Malignidade

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

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

Nos períodos controlados e não controlados dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, de doença de Crohn e colite ulcerativa, representando 15205 pacientes-anos expostos ao Stelara em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 anos; 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para doença de Crohn e 2,3 anos para os estudos de colite ulcerativa. Malignidades, excluindo cânceres de pele não-melanoma, foram relatadas em 76 pacientes de 15205 pacientes-anos de acompanhamento (incidência de 0,50 por 100 pacientes- anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara). A incidência de câncer de pele não-melanoma foi de 0,46 por 100 pacientes-anos de acompanhamento para pacientes tratados com Stelara (56 pacientes de 11545 pacientes-anos de acompanhamento). A incidência de malignidades reportada em pacientes tratados com Stelara foi comparável à incidência esperada na população geral [taxa de incidência padronizada = 0,9443 (intervalo de confiança de 95%: 0,73 - 1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colorretal e de mama. A razão de pacientes com câncer de pele de célula basal versus escamosa (3:1) é comparável à proporção esperada na população geral (vide "**O que devo saber antes de usar este medicamento?**").

Reações de hipersensibilidade e de infusão

-Administração subcutânea

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

- Administração intravenosa

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

Imunogenicidade

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

Experiência clínica em pacientes pediátricos com psoríase

A segurança de Stelara foi estudada em dois estudos fase 3 de pacientes pediátricos com psoríase em placas moderada a grave. O primeiro estudo foi em 110 pacientes de 12 a 17 anos de idade tratados por até 60 semanas (CADMUS) e o segundo estudo em 44 pacientes de 6 a 11 anos de idade tratados por até 56 semanas (CADMUS Jr.). Em geral, os eventos adversos relatados nesses dois estudos foram semelhantes aos observados em estudos anteriores em adultos com psoríase em placas.

Experiência pós-comercialização
As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.
Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).
Infecções e infestações: infecção do trato respiratório inferior.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia e angioedema).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

Reação muito rara (ocorre em menos de 0,01% dos pacientes que utilizam este medicamento)
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: pneumonia organizativa (vide **"Reações de hipersensibilidade sistêmica e respiratória"**).

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

Eventos adversos dos estudos de WEZENLA
Os eventos adversos foram determinados com base nos dados do Estudo 20190230 (um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupos paralelos para determinar a equivalência farmacocinética (PK) de **WEZENLA** e ustequinumabe (Stelara) em indivíduos adultos saudáveis), e do Estudo 20190232 (um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por ativo que avalia a eficácia, segurança e imunogenicidade de **WEZENLA** em comparação com ustequinumabe em indivíduos adultos com psoríase em placas moderada a grave).
No Estudo 20190230, todos os 237 indivíduos no conjunto de análise de segurança receberam uma única injeção subcutânea (SC) de 90 mg de **WEZENLA**, ustequinumabe (EUA) ou ustequinumabe (UE). A exposição ao produto experimental foi semelhante entre os grupos de tratamento, tornando possível determinar a similaridade farmacocinética entre os tratamentos.
A frequência, o tipo e a gravidade dos acontecimentos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento, sem diferenças clinicamente significativas e foram consistentes com o perfil de segurança do ustequinumabe.
Um resumo geral dos eventos adversos no Estudo 20190230 é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Resumo Geral de Eventos Adversos (Conjunto de Análise de Segurança).

	WEZENLA (N = 78) n (%)	**ustequinumabe (EUA) (N = 79) n (%)**	**ustequinumabe (UE) (N = 80) n (%)**
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso fatal	0	0	0
Qualquer evento adverso grave	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	0	0	0

Qualquer evento adverso de interesse	0	1 (1.3)	1 (1.3)

UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que apresentassem múltiplos eventos adversos nessa categoria.

Os acontecimentos adversos notificados por 2 ou mais indivíduos em qualquer grupo de tratamento são apresentados por termo preferido na Tabela 4.

Tabela 4. Eventos adversos emergentes do tratamento vivenciados por ≥ 2 indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial (conjunto de análise de segurança)

Termo preferido	**WEZENLA (N = 78) n (%)**	**ustequinumabe (EUA) (N = 79) n (%)**	**ustequinumabe (UE) (N = 80) n (%)**
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Dor de cabeça	9 (11.5)	3 (3.8)	9 (11.3)
Dor orofaríngea	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
Vômito	2 (2.6)	0	0
Prurido	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)
Dor abdominal	0	1 (1.3)	4 (5.0)
Acne	0	0	3 (3.8)
Dor nas costas	0	2 (2.5)	2 (2.5)
COVID-19	0	2 (2.5)	0
Diarréia	0	0	3 (3.8)
Epistaxe	0	0	2 (2.5)
Mialgia	0	2 (2.5)	2 (2.5)
Náusea	0	2 (2.5)	1 (1.3)
Rinorréia	0	2 (2.5)	0

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

No Estudo 20190232, 562 (99,8%) dos 563 indivíduos randomizados foram tratados com o produto sob investigação e foram incluídos no conjunto de análise de segurança. A extensão da exposição durante a semana 12, semana 28 e após a semana 28 para indivíduos rerandomizados que foram tratados após a rerandomização está resumida separadamente abaixo.
Um resumo geral dos eventos adversos até a semana 28 é mostrado na Tabela 5.
A maioria dos eventos adversos até a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau ≥ 3 foram relatados em 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 5 (1,8%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe.

Tabela 5. Resumo geral de eventos adversos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)

Categoria de Evento Adverso	**WEZENLA (N = 280) n (%)**	**ustequinumabe (N = 282) n (%)**
Qualquer evento adverso	106 (37.9)	99 (35.1)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	8 (2.9)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso grave	7 (2.5)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do IP/estudo	2 (0.7)	4 (1.4)
Qualquer EOI	5 (1.8)	7 (2.5)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose[a]	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso do	6 (2.1)	5 (1.8)

COVID-19		

EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.
[a] Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com o IP para o evento em questão.

Um resumo geral dos eventos adversos após a semana 28 é apresentado na Tabela 6 para indivíduos rerandomizados. A maioria dos eventos adversos após a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau ≥ 3 foram relatados em 3 (1,2%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA/WEZENLA**, 1 (0,9%) indivíduo no grupo de tratamento com ustequinumabe /**WEZENLA** e 4 (3,4%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe

Tabela 6. Resumo geral de eventos adversos após a semana 28 (conjunto de análise de segurança rerandomizada).

	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)	**ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)**	**ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)**
Qualquer evento adverso	85 (34.4)	44 (37.6)	40 (34.5)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	3 (1.2)	1 (0.9)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Qualquer evento adverso grave	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (2.6)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
Qualquer EOI	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose de IP[a]	1 (0.4)	3 (2.6)	1 (0.9)
Qualquer evento adverso do COVID-19	24 (9.7)	16 (13.7)	11 (9.5)

COVID-19 = doença por coronavírus 2019; CSR = relatório de estudo clínico; EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.
[a] Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com IP para o evento em questão.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento até à semana 28 são apresentados por classes de sistemas de órgãos (SOC) na Tabela 7 e por termo preferido na Tabela 8 e são discutidos abaixo.

Tabela 7. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança).

Classe de órgão do sistema	**WEZENLA (N = 280) n (%)**	**ustequinumabe (N = 282) n (%)**
Infecções e infestações	40 (14.3)	31 (11.0)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	20 (7.1)	16 (5.7)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	12 (4.3)	12 (4.3)

Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	11 (3.9)	7 (2.5)
Problemas gastrointestinais	8 (2.9)	7 (2.5)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	8 (2.9)	9 (3.2)
Distúrbios do sistema nervoso	8 (2.9)	13 (4.6)
Distúrbios vasculares	7 (2.5)	8 (2.8)
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	6 (2.1)	2 (0.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (1.8)	6 (2.1)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistemas de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistemas de órgãos.

Tabela 8. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por período preferencial até a semana 28 (conjunto de análise de segurança).

Termo preferido	**WEZENLA (N = 280) n (%)**	**ustequinumabe (N = 282) n (%)**
Hipertensão	7 (2.5)	6 (2.1)
Nasofaringite	7 (2.5)	3 (1.1)
COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)
Dor de cabeça	6 (2.1)	7 (2.5)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.1)	7 (2.5)

COVID-19=doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquele termo preferido.

Para ambos os grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no grupo SOC de infecções e infestações (40 [14,3%] indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 31 [11,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Não houve diferenças notáveis na frequência de eventos adversos por SOC entre os grupos de tratamento.
Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento após a semana 28 são apresentados por SOC na Tabela 9 e por termo preferido na Tabela 10 e são discutidos abaixo.

Tabela 9. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos – após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança rerandomizado).

Classe de órgão do sistema	**WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)**	**ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117) n (%)**	**ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)**
Infecções e infestações	46 (18.6)	26 (22.2)	27 (23.3)
Investigações	9 (3.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	8 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	8 (3.2)	3 (2.6)	2 (1.7)
Problemas gastrointestinais	7 (2.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	6 (2.4)	3 (2.6)	2 (1.7)

Distúrbios do metabolismo e da nutrição	5 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (2.0)	3 (2.6)	3 (2.6)
Distúrbios renais e urinários	2 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)
Distúrbios cardíacos	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

Tabela 10. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança)

Termo preferido	**WEZENLA/ WEZENLA (N = 247) n (%)**	**ustequinumabe / WEZENLA (N = 117) n (%)**	**ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116) n (%)**
COVID-19	23 (9.3)	15 (12.8)	11 (9.5)
Nasofaringite	9 (3.6)	1 (0.9)	7 (6.0)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.4)	6 (5.1)	3 (2.6)

COVID-19=doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Para os 3 grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no SOC de infecções e infestações (46 [18,6%] indivíduos no grupo de tratamento **WEZENLA/WEZENLA**, 26 [22,2%] indivíduos no grupo de tratamento ustequinumabe/**WEZENLA**, e 27 [23,3%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe).
Até a semana 28, a incidência de qualquer EOI nos indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** ou ustequinumabe foi semelhante (5 [1,8%] e 7 [2,5%] indivíduos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 11).
Não foram relatadas EOIs envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, depressão grave, incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso.

Tabela 11. Resumo geral de eventos adversos de interesse até a semana 28 (conjunto de análise de segurança).

Evento Adverso de Interesse	**WEZENLA (N = 280) n (%)**	**ustequinumabe (N = 282) n (%)**	**Diferença de risco (%) (95% CI)[a]**
Qualquer evento de interesse	5 (1.8)	7 (2.5)	-0.70 (-3.49, 1.99)
Eventos cardiovasculares[b]	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Malignidade[c]	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Infecções graves[d]	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.35 (-2.26, 1.36)
Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível[e]	0 (0.0)	1 (0.4)	-0.35 (-2.04, 1.02)

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.
Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.
[a] A diferença de risco (**WEZENLA** – ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer grupo de tratamento.
[b] Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos.

[c] Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades.
[d] Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE ≥ 3 ou eventos adversos graves.
[e] Identificado usando a estratégia de pesquisa AMQ (estreita) da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Após a semana 28, a incidência de qualquer EOI no grupo de tratamento **WEZENLA/WEZENLA**, no grupo de tratamento ustequinumabe/**WEZENLA** e no grupo de tratamento ustequinumabe/ustequinumabe foi semelhante (3 [1,0%], 0 [0,0%] e 4 [3,4%] sujeitos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento.
A distribuição do tipo, frequência e gravidade das EOIs observadas após a semana 28 do estudo foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento; não houve diferenças notáveis e nenhuma tendência de segurança foi observada. Estes eventos situaram-se dentro do intervalo esperado de incidência e gravidade, conforme descrito para o produto de referência ustequinumabe (Stelara USPI, 2022; Stelara SmPC, 2022).
Nenhuma EOI envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, RPLS, depressão grave incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso foi relatada após a semana 28.

Tabela 12. Resumo geral de eventos adversos de interesse após a semana 28 (Estudo 20190232 Conjunto de análise de segurança rerandomizada).

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA/ WEZENLA (N = 247)	ustequinumabe/ WEZENLA (N = 117)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N = 116)	Diferença de risco (%) (95% CI)[a]	Diferença de risco (%) (95% CI)[b]
Qualquer evento de interesse	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)	-2.23 (-7.57, 1.03)	-3.45 (-8.59, -0.04)
Infecções graves[c]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Eventos cardiovasculares[d]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Malignidade[e]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.40 (-3.04, 2.35)	- (-, -)

- = Não disponível.
AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CSR = relatório de estudo clínico; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.
Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.
[a] A diferença de risco (**WEZENLA/WEZENLA** vs ustequinumabe/ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer tratamento.
[b] A diferença de risco (ustequinumabe/**WEZENLA** vs ustequinumabe/ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer tratamento.
[c] Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE ≥ 3 ou eventos adversos graves.
[d] Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos.
[e] Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades.

Não houve desequilíbrios notáveis em eventos adversos, eventos adversos de grau ≥ 3, eventos adversos graves ou eventos que levaram à descontinuação do tratamento ou ao atraso da dose até a semana 28. Os resultados do período pós-semana 28 também mostram que os grupos de tratamento têm perfis de segurança semelhantes.

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

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

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

Doses únicas de até 6 mg/kg por via intravenosa foram administradas em estudos clínicos sem toxicidade dose-

limitante. No caso de superdosagem, recomenda-se que o paciente seja monitorado para quaisquer sinais ou sintomas de efeitos ou reações adversas e que tratamento sintomático adequado seja instituído imediatamente.

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

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Registro: 1.0244.0022

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin - Irlanda

WEZ_SOL_45MG-90MG_VP_06-1

WEZENLA®

(ustequinumabe)

Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.

130 mg – Frasco-Ampola

WEZENLA®

ustequinumabe

APRESENTAÇÕES

WEZENLA solução para diluição de 130 mg/26 mL para infusão intravenosa em embalagem com 1 frasco-ampola.

VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada frasco-ampola de 130 mg/26 mL contém:

	130 mg / 26 mL
ustequinumabe.....	5 mg/mL
Excipientes: edetato dissódico hi-hidratado, L-histidina, cloridrato de L-histidina monoidratado, levometionina, polissorbato 80, sacarose e água para injetáveis.....	q.s.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Doença de Crohn

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

Colite Ulcerativa

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

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

Ustequinumabe é um anticorpo monoclonal $IgG1_{kappa}$ completamente humano que se liga com alta afinidade e especificidade à subunidade proteica p40 das citocinas humanas: interleucina (IL)-12 e IL-23. Ustequinumabe inibe a bioatividade da IL-12 e da IL-23 humanas impedindo que essas citocinas se liguem ao seu receptor proteico IL-12Rbeta1 expresso na superfície das células do sistema imunológico. Ustequinumabe não se liga a IL-12 nem a IL-23 pré-ligada aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que ustequinumabe contribua para a citotoxicidade mediada por complemento ou anticorpo da célula que tem o receptor. A IL-12 e IL-23 são citocinas heterodiméricas secretadas pelas células apresentadoras de antígeno ativadas, como macrófagos e células dendríticas. A IL-12 estimula as células "natural killer" (NK) e conduz a diferenciação das células T CD4+ para o fenótipo de células auxiliares T1 (Th1) e estimula a produção de gamainterferona (IFNγ). A IL-23 induz a via da célula auxiliar T17 (Th17) e promove a secreção de IL-17A, IL-21 e IL-22. Os níveis de IL-12 e IL-23 são elevados na pele e no sangue de pacientes com psoríase, e a IL12/23p40 sérica faz a distinção entre pacientes com artrite psoriásica e indivíduos sadios, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de INFγ mediada pela IL-12 está correlacionada com a atividade da doença psoriásica. Células T responsivas para IL-23 foram encontradas na êntese em um modelo de artrite inflamatória de camundongo, onde a IL-23 dirige a inflamação da êntese.

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

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

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

3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

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

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

Rastreabilidade

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

Infecções

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

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

WEZENLA não deveria ser administrado a pacientes com infecção ativa clinicamente importante. Deve-se ter cautela ao considerar o uso de **WEZENLA** em pacientes com infecção crônica ou história de infecção recorrente.

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

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

Malignidades

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

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

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

Reações de hipersensibilidade

Na experiência de pós-comercialização, foram reportadas reações alérgicas graves, incluindo anafilaxia e angioedema. Se ocorrer reação anafilática ou outra reação alérgica grave, deve ser instituída terapia adequada e a administração de **WEZENLA** deve ser descontinuada.

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais vivas não sejam administradas concomitantemente com **WEZENLA**.

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

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

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

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

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

Exposição infantil *in útero*

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

Imunoterapia

Ustequinumabe não foi avaliado em pacientes que foram submetidos à imunoterapia para alergia. **WEZENLA** pode afetar a imunoterapia para alergia. Recomenda-se precaução em pacientes recebendo ou que tenham recebido imunoterapia para doenças alérgicas, especialmente para anafilaxia.

Populações Especiais

Pacientes Pediátricos

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

Pacientes idosos

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

aprovadas, o número de pacientes com 65 anos ou mais não é suficiente para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens.

Insuficiência Hepática

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência hepática.

Insuficiência Renal

Não foram conduzidos estudos específicos em pacientes com insuficiência renal.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Gravidez, Amamentação e Fertilidade

Gravidez (Categoria B)

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

Os dados coletados de gestações após exposição ao **WEZENLA**, incluindo mais de 450 gestações expostas durante o primeiro trimestre, não indicam um risco aumentado de malformações congênitas importantes no recém-nascido, aborto espontâneo ou resultados adversos nos bebês.

No entanto, a experiência clínica disponível é limitada. Como medida de precaução é preferível evitar a utilização de **WEZENLA** durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento.

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

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

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

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

Amamentação

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

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

Fertilidade

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

Não é conhecido se **WEZENLA** pode afetar o potencial reprodutivo.

Interações medicamentosas

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

Vacinas vivas não devem ser administradas concomitantemente a **WEZENLA**.

CONTÉM AÇÚCAR.

Este medicamento pode aumentar o risco de infecções. Informe ao seu médico qualquer alteração no seu estado de saúde. Algumas vacinas são contraindicadas para quem está tomando imunossupressor. Antes de tomar qualquer vacina, informe ao profissional de saúde que você está tomando medicamento imunossupressor.

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

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

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

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

WEZENLA deve ser armazenado em geladeira (entre 2 a 8 °C), proteger da luz. Manter na embalagem original para proteger da luz. Não congelar. Não agitar.
Prazo de validade do medicamento em frasco-ampola: 36 meses.

Se necessário, a solução para perfusão intravenosa diluída de **WEZENLA** pode ser conservada até 8 horas à temperatura ambiente. Não congele. Elimine qualquer porção não utilizada da solução para perfusão.

O medicamento é fornecido em um frasco como uma solução estéril, de uso único, livre de conservantes, límpida a opalescente, incolor a amarelo claro para diluição antes da infusão intravenosa.

A solução deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas ou descoloração antes da administração. A solução é límpida a opalescente, incolor a amarelo claro. O medicamento não deve ser usado se a solução estiver descolorida ou turva, ou se partículas estranhas estiverem presentes.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

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

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?

Dosagem

Doença de Crohn e colite ulcerativa

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

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

Tabela 1: Dose inicial intravenosa de WEZENLA		
Peso corpóreo do paciente no momento da aplicação	**Dose Recomendada[(a)]**	**Número de frasco-ampola de 130 mg de WEZENLA**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4
[(a)] Aproximadamente 6 mg/kg		

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

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

Para a doença de Crohn ou Colite Ulcerativa, se o tratamento for interrompido, a retomada do tratamento com a dose subcutânea a cada 8 semanas é segura e eficaz.

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

Instruções para uso, manipulação e descarte

- Administração por infusão intravenosa

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

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

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

1) Calcular a dose e o número de frascos de **WEZENLA** necessários com base no peso corpóreo do paciente (vide Tabela 1). Cada 26 mL do frasco-ampola de **WEZENLA** contém 130 mg de ustequinumabe.
2) Retirar e em seguida descartar um volume da solução de 0,9% p/v de cloreto de sódio da bolsa de infusão de 250 mL, igual ao volume de **WEZENLA** a ser adicionado (descartar 26 mL de cloreto de sódio para cada frasco-ampola de **WEZENLA** necessário, para 2 frascos descartar 52 mL, para 3 frascosdescartar 78 mL, para 4 frascos descartar 104 mL). Alternativamente, uma bolsa de infusão de 250 mL contendo solução de cloreto de sódio a 0,45% p/v pode ser usado.
3) Retirar 26 mL de **WEZENLA** de cada frasco-ampola necessário e adicioná-lo à bolsa de infusão de 250 mL. O volume final na bolsa de infusão deve ser de 250 mL. Misture delicadamente.
4) Inspecionar visualmente a solução diluída antes da administração. Não a utilize se observar partículas opacas, descoloração ou partículas estranhas são observadas.
5) Administrar a solução diluída ao longo de um período de pelo menos uma hora. De acordo com estudos de estabilidade, após diluição em bolsa de infusão com diluente salino 0,9% e 0,45%, **WEZENLA** é estável por um período de até 8 horas a 25ºC.
6) Utilizar apenas um equipo de infusão com um filtro em linha estéril, não pirogênico, de baixa ligação às proteínas (tamanho de poro de 0,2 micrômetros).
7) Não infundir **WEZENLA** concomitantemente a outros agentes pelo mesmo equipo de infusão intravenosa.
8) Cada frasco-ampola é para uso único e qualquer medicamento não utilizado deve ser descartado de maneira adequada.

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

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

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

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

8. QUAIS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

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

Experiência dos Estudos Clínicos em Pacientes com Psoríase e/ou Artrite Psoriásica, Doença de Crohn e colite ulcerativa

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição ao Stelara em 12 estudos fase 2 e fase 3, em 6710 pacientes (4135 pacientes com psoríase e/ou artrite psoriásica e 1749 pacientes com doença de Crohn e 826 com colite ulcerativa nos estudos UC-1 e UC-2), com duração de exposição ao Stelara apresentada na tabela a seguir.

Tabela 2: Exposição de longo prazo ao Stelara em estudos clínicos fase 2 e fase 3.	
Exposição	**Número de pacientes**
6 meses	4577[a]
1 ano	3648[a]
≥ 4 anos	2194[b]
≥ 5 anos	1148[b]

[a] Número total de pacientes em estudos de psoríase, artrite psoriásica, doença de Crohn e colite ulcerativa.

[b] Número de pacientes com psoríase, artrite psoriática e doença de Crohn.

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

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

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

Infecções e infestações: infecção do trato respiratório superior, nasofaringite, sinusite.
Distúrbios do sistema nervoso: tontura, cefaleia.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: dor na orofaringe.
Distúrbios gastrintestinais: diarreia, náusea, vômitos.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: prurido.
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo: lombalgia (dor na região lombar), mialgia (dormuscular), artralgia (dor nas articulações).

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

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Infecções e infestações: celulite, infecção dentária, herpes zoster, infecção viral do trato respiratório superior, infecção micótica vulvovaginal.
Distúrbios psiquiátricos: depressão.
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: congestão nasal.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: acne.
Distúrbios gerais e condições no local da administração: reações no local da aplicação (incluindo hemorragia, hematoma, infiltração, inchaço e prurido), astenia (fraqueza).

Infecções
Em estudos controlados de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, as taxas de infecção ou infecção grave foram semelhantes entre os pacientes tratados com Stelara e os tratados com placebo. No período controlado por placebo dos estudos clínicos de pacientes de todas as indicações, incluindo doença de Crohn e colite ulcerativa, a taxa de infecção foi de 1,36 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com Stelara e 1,34 por paciente-ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram nas taxas de 0,03 por paciente-ano de acompanhamento nos pacientes tratados com Stelara (30 infecções graves em 930 pacientes por anos de acompanhamento) e 0,03 por paciente-ano de acompanhamento em pacientes tratados com placebo (15 infecções graves em 434 pacientes-anos de acompanhamento) (vide "**Quais males este medicamento pode me causar?**").

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

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

Malignidade

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

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

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

Reações de Hipersensibilidade e de Infusão

Durante os períodos controlados dos estudos clínicos de suporte para a formulação subcutânea de Stelara, erupção cutânea e urticária foram observadas cada uma em < 1% dos pacientes.

- Administração intravenosa

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

Imunogenicidade

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

Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas a seguir estão agrupadas por frequência.

Reação incomum (ocorre entre 0,1% e 1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do sistema imune: reações de hipersensibilidade (incluindo erupção cutânea, urticária).
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase pustular.

Reação rara (ocorre entre 0,01% e 0,1% dos pacientes que utilizam este medicamento):
Distúrbios do sistema imune: reações alérgicas graves (incluindo anafilaxia e angioedema).
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino: alveolite alérgica, pneumonia eosinofílica.
Distúrbios do tecido cutâneo e subcutâneo: psoríase eritrodérmica, vasculite de hipersensibilidade.

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

Eventos adversos dos estudos de WEZENLA

Os eventos adversos foram determinados com base nos dados do Estudo 20190230 (um estudo randomizado, duplo-cego, de dose única, de 3 braços, de grupos paralelos para determinar a equivalência farmacocinética (PK) de **WEZENLA** e ustequinumabe (Stelara) em indivíduos adultos saudáveis), e do Estudo 20190232 (um estudo randomizado, duplo-cego e controlado por ativo que avalia a eficácia, segurança e imunogenicidade de **WEZENLA** em comparação com ustequinumabe em indivíduos adultos com psoríase em placas moderada a grave).

No Estudo 20190230, todos os 237 indivíduos no conjunto de análise de segurança receberam uma única injeção subcutânea (SC) de 90 mg de **WEZENLA**, ustequinumabe (EUA) ou ustequinumabe (UE). A exposição ao produto experimental foi semelhante entre os grupos de tratamento, tornando possível determinar a similaridade farmacocinética entre os tratamentos.

A frequência, o tipo e a gravidade dos acontecimentos adversos foram semelhantes entre os grupos de tratamento, sem diferenças clinicamente significativas e foram consistentes com o perfil de segurança do ustequinumabe.

Um resumo geral dos eventos adversos no Estudo 20190230 é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Resumo Geral de Eventos Adversos (Conjunto de Análise de Segurança)

	WEZENLA (N=78) n (%)	ustequinumabe (EUA) (N=79) n (%)	ustequinumabe (UE) (N=80) n (%)
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso fatal	0	0	0
Qualquer evento adverso grave	0	1 (1.3)	1 (1.3)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	0	0	0
Qualquer evento adverso de interesse	0	1 (1.3)	1 (1.3)

UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que apresentassem múltiplos eventos adversos nessa categoria.

Os acontecimentos adversos notificados por 2 ou mais indivíduos em qualquer grupo de tratamento são apresentados por termo preferido na Tabela 4.

Tabela 4. Eventos adversos emergentes do tratamento vivenciados por ≥ 2 indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial (conjunto de análise de segurança)

Termo preferido	WEZENLA (N=78) n (%)	ustequinumabe (EUA) (N=79) n (%)	ustequinumabe (UE) (N=80) n (%)
Qualquer evento adverso	22 (28.2)	18 (22.8)	29 (36.3)
Dor de cabeça	9 (11.5)	3 (3.8)	9 (11.3)
Dor orofaríngea	2 (2.6)	1 (1.3)	1 (1.3)
Vômito	2 (2.6)	0	0
Prurido	1 (1.3)	2 (2.5)	1 (1.3)
Dor abdominal	0	1 (1.3)	4 (5.0)
Acne	0	0	3 (3.8)
Dor nas costas	0	2 (2.5)	2 (2.5)
COVID-19	0	2 (2.5)	0
Diarréia	0	0	3 (3.8)
Epistaxe	0	0	2 (2.5)
Mialgia	0	2 (2.5)	2 (2.5)
Náusea	0	2 (2.5)	1 (1.3)
Rinorréia	0	2 (2.5)	0

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; UE = União Europeia; EUA = Estados Unidos da América.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

No Estudo 20190232, 562 (99,8%) dos 563 indivíduos randomizados foram tratados com o produto sob investigação e foram incluídos no conjunto de análise de segurança. A extensão da exposição durante a semana 12, semana 28 e após a semana 28 para indivíduos rerandomizados que foram tratados após a rerandomização está resumida separadamente abaixo.
Um resumo geral dos eventos adversos até a semana 28 é mostrado na Tabela 5.
A maioria dos eventos adversos até a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau ≥ 3 foram relatados em 8 (2,9%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 5 (1,8%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe.

Tabela 5. Resumo geral de eventos adversos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)

	WEZENLA	ustequinumabe

Categoria de Evento Adverso	(N=280) n (%)	(N=282) n (%)
Qualquer evento adverso	106 (37.9)	99 (35.1)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	8 (2.9)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso grave	7 (2.5)	5 (1.8)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do IP/estudo	2 (0.7)	4 (1.4)
Qualquer EOI	5 (1.8)	7 (2.5)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose[a]	0 (0.0)	1 (0.4)
Qualquer evento adverso do COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)

EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.
[a] Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com o IP para o evento em questão.

Um resumo geral dos eventos adversos após a semana 28 é apresentado na Tabela 4 para indivíduos rerandomizados. A maioria dos eventos adversos após a semana 28 foram de gravidade CTCAE de grau 1 ou 2. Eventos adversos de grau ≥ 3 foram relatados em 3 (1,2%) indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA/WEZENLA**, 1 (0,9%) indivíduo no grupo de tratamento com ustequinumabe/**WEZENLA** e 4 (3,4%) indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe

Tabela 6. Resumo geral de eventos adversos após a semana 28 (conjunto de análise de segurança rerandomizada)

	WEZENLA/ WEZENLA (N=247) n (%)	ustequinumabe/ WEZENLA (N=117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N=116) n (%)
Qualquer evento adverso	85 (34.4)	44 (37.6)	40 (34.5)
Qualquer evento adverso de grau ≥ 3	3 (1.2)	1 (0.9)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso fatal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Qualquer evento adverso grave	1 (0.4)	1 (0.9)	3 (2.6)
Qualquer evento adverso que leve à descontinuação do estudo	1 (0.4)	0 (0.0)	1 (0.9)
Qualquer EOI	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)
Qualquer evento adverso que leve ao atraso da dose de IP[a]	1 (0.4)	3 (2.6)	1 (0.9)
Qualquer evento adverso do COVID-19	24 (9.7)	16 (13.7)	11 (9.5)

COVID-19 = doença por coronavírus 2019; CSR = relatório de estudo clínico; EOI = evento de interesse; IP = produto sob investigação.
Nota: Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos pelo tratamento real recebido. Para cada categoria, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquela categoria.
[a] Um evento adverso só foi resumido como levando a um atraso na dose de IP se essa fosse a última ação tomada com IP para o evento em questão.

Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento até à semana 28 são apresentados por classes de sistemas de órgãos (SOC) na Tabela 7 e por termo preferido na Tabela 8 e são discutidos abaixo.

Tabela 7. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)

Classe de órgão do sistema	WEZENLA (N=280) n (%)	ustequinumabe (N=282) n (%)
Infecções e infestações	40 (14.3)	31 (11.0)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	20 (7.1)	16 (5.7)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	12 (4.3)	12 (4.3)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	11 (3.9)	7 (2.5)
Problemas gastrointestinais	8 (2.9)	7 (2.5)
Distúrbios gerais e condições no local de administração	8 (2.9)	9 (3.2)
Distúrbios do sistema nervoso	8 (2.9)	13 (4.6)
Distúrbios vasculares	7 (2.5)	8 (2.8)
Sistema reprodutivo e distúrbios mamários	6 (2.1)	2 (0.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (1.8)	6 (2.1)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistemas de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistemas de órgãos.

Tabela 8. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por período preferencial até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)

Termo preferido	WEZENLA (N=280) n (%)	ustequinumabe (N=282) n (%)
Hipertensão	7 (2.5)	6 (2.1)
Nasofaringite	7 (2.5)	3 (1.1)
COVID-19	6 (2.1)	5 (1.8)
Dor de cabeça	6 (2.1)	7 (2.5)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.1)	7 (2.5)

COVID-19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos naquele termo preferido.

Para ambos os grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no grupo SOC de infecções e infestações (40 [14,3%] indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** e 31 [11,0%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe). Não houve diferenças notáveis na frequência de eventos adversos por SOC entre os grupos de tratamento.
Os acontecimentos adversos notificados por 2% ou mais dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento após a semana 28 são apresentados por SOC na Tabela 9 e por termo preferido na Tabela 10 e são discutidos abaixo.

Tabela 9. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por classe de sistema de órgãos – após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança rerandomizado)

Classe de órgão do sistema	WEZENLA/ WEZENLA	ustequinumabe/ WEZENLA	ustequinumabe/ ustequinumabe

	(N=247) n (%)	(N=117) n (%)	(N=116) n (%)
Infecções e infestações	46 (18.6)	26 (22.2)	27 (23.3)
Investigações	9 (3.6)	3 (2.6)	3 (2.6)
Lesões, envenenamento e complicações procedimentais	8 (3.2)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios musculoesqueléticos e dos tecidos conjuntivos	8 (3.2)	3 (2.6)	2 (1.7)
Problemas gastrointestinais	7 (2.8)	4 (3.4)	1 (0.9)
Distúrbios da pele e dos tecidos subcutâneos	6 (2.4)	3 (2.6)	2 (1.7)
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	5 (2.0)	2 (1.7)	2 (1.7)
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	5 (2.0)	3 (2.6)	3 (2.6)
Distúrbios renais e urinários	2 (0.8)	3 (2.6)	1 (0.9)
Distúrbios cardíacos	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada classe de sistema de órgãos, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem vários eventos nessa classe de sistema de órgãos.

Tabela 10. Eventos adversos ocorridos por ≥ 2% dos indivíduos em qualquer grupo de tratamento por termo preferencial após a semana 28 (Conjunto de análise de segurança)

Termo preferido	WEZENLA/ WEZENLA (N=247) n (%)	ustequinumabe / WEZENLA (N=117) n (%)	ustequinumabe/ ustequinumabe (N=116) n (%)
COVID-19	23 (9.3)	15 (12.8)	11 (9.5)
Nasofaringite	9 (3.6)	1 (0.9)	7 (6.0)
Infecção do trato respiratório superior	6 (2.4)	6 (5.1)	3 (2.6)

COVID -19 = doença causada pelo coronavírus 2019; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias.
Nota: Os eventos adversos foram codificados usando MedDRA versão 24.1. Apenas os eventos adversos emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada termo preferido, os sujeitos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que experimentassem múltiplos eventos sob esse termo preferido.

Para os 3 grupos de tratamento, a maior incidência de eventos adversos ocorreu no SOC de infecções e infestações (46 [18,6%] indivíduos no grupo de tratamento **WEZENLA/WEZENLA**, 26 [22,2%] indivíduos no grupo de tratamento ustequinumabe/**WEZENLA**, e 27 [23,3%] indivíduos no grupo de tratamento com ustequinumabe/ustequinumabe).
Até a semana 28, a incidência de qualquer EOI nos indivíduos no grupo de tratamento com **WEZENLA** ou ustequinumabe foi semelhante (5 [1,8%] e 7 [2,5%] indivíduos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento (Tabela 11).
Não foram relatadas EOIs envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, depressão grave, incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso.

Tabela 11. Resumo geral de eventos adversos de interesse até a semana 28 (conjunto de análise de segurança)

Evento Adverso de Interesse	WEZENLA (N=280) n (%)	ustequinumabe (N=282) n (%)	Diferença de risco (%) (95% CI)[a]
Qualquer evento de interesse	5 (1.8)	7 (2.5)	-0.70 (-3.49, 1.99)

Eventos cardiovasculares[b]	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Malignidade[c]	2 (0.7)	2 (0.7)	0.01 (-1.94, 1.97)
Infecções graves[d]	1 (0.4)	2 (0.7)	-0.35 (-2.26, 1.36)
Síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível[e]	0 (0.0)	1 (0.4)	-0.35 (-2.04, 1.02)

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

[a] A diferença de risco (**WEZENLA** – ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer grupo de tratamento.

[b] Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos.

[c] Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades.

[d] Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE ≥ 3 ou eventos adversos graves.

[e] Identificado usando a estratégia de pesquisa AMQ (estreita) da síndrome de leucoencefalopatia posterior reversível.

Após a semana 28, a incidência de qualquer EOI no grupo de tratamento **WEZENLA/WEZENLA**, no grupo de tratamento ustequinumabe/**WEZENLA** e no grupo de tratamento ustequinumabe/ustequinumabe foi semelhante (3 [1,0%], 0 [0,0%] e 4 [3,4%] sujeitos, respectivamente); a incidência de eventos para cada EOI individual também foi semelhante entre os grupos de tratamento.

A distribuição do tipo, frequência e gravidade das EOIs observadas após a semana 28 do estudo foram geralmente semelhantes entre os grupos de tratamento; não houve diferenças notáveis e nenhuma tendência de segurança foi observada. Estes eventos situaram-se dentro do intervalo esperado de incidência e gravidade, conforme descrito para o produto de referência ustequinumabe (Stelara USPI, 2022; Stelara SmPC, 2022).

Nenhuma EOI envolvendo reações graves de hipersensibilidade sistêmica, paralisia facial, psoríase pustulosa, psoríase eritrodérmica, RPLS, depressão grave incluindo suicídio ou tromboembolismo venoso foi relatada após a semana 28.

Tabela 12. Resumo geral de eventos adversos de interesse após a semana 28 (Estudo 20190232 Conjunto de análise de segurança rerandomizada)

Evento Adverso de Interesse	**WEZENLA/ WEZENLA (N=247)**	**ustequinumabe/ WEZENLA (N=117)**	**ustequinumabe/ ustequinumabe (N=116)**	**Diferença de risco (%) (95% CI)[a]**	**Diferença de risco (%) (95% CI)[b]**
Qualquer evento de interesse	3 (1.2)	0 (0.0)	4 (3.4)	-2.23 (-7.57, 1.03)	-3.45 (-8.59, -0.04)
Infecções graves[c]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Eventos cardiovasculares[d]	1 (0.4)	0 (0.0)	3 (2.6)	-2.18 (-7.13, 0.37)	-2.59 (-7.47, 0.82)
Malignidade[e]	1 (0.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.40 (-3.04, 2.35)	- (-, -)

- = Não disponível.

AMQ = Consulta Amgen MedDRA; CSR = relatório de estudo clínico; CTCAE = Critérios Terminológicos Comuns para Eventos Adversos; MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias; SMQ = Consulta Padronizada MedDRA; SOC = classe de sistema de órgãos.

Nota: Apenas eventos adversos de interesse emergentes do tratamento foram resumidos. Para cada evento adverso de interesse, os indivíduos foram incluídos apenas uma vez, mesmo que vivenciassem múltiplos eventos envolvendo aquele evento adverso de interesse.

[a] A diferença de risco (**WEZENLA/WEZENLA** vs ustequinumabe/ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer tratamento.

[b] A diferença de risco (ustequinumabe/**WEZENLA** vs ustequinumabe/ustequinumabe) e os ICs foram estimados pelos limites de confiança assintóticos de Wald, ou limites de confiança exatos se n < 25 para qualquer tratamento.

[c] Identificado usando o SOC de infecções e infestações para grau CTCAE ≥ 3 ou eventos adversos graves.

[d] Identificado usando o SOC de distúrbios cardíacos.

[e] Identificado usando a estratégia de pesquisa SMQ (estreita) de malignidades.

Não houve desequilíbrios notáveis em eventos adversos, eventos adversos de grau ≥ 3, eventos adversos graves ou eventos que levaram à descontinuação do tratamento ou ao atraso da dose até a semana 28. Os resultados do período pós-semana 28 também mostram que os grupos de tratamento têm perfis de segurança semelhantes.

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

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

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

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

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

DIZERES LEGAIS

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO.

Registro: 1.0244.0022

Importado e Registrado por:
Amgen Biotecnologia do Brasil Ltda.
CNPJ: 18.774.815/0001-93

Produzido por:
Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Dublin - Irlanda

WEZ_SOL_130_VP_06-1