

UZTOK[®]
ustequinumabe

Solução injetável:

45 mg/0,5 mL

90 mg/1,0 mL

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

UZTOK[®]

ustequinumabe

UZTOK[®] é um medicamento biossimilar desenvolvido para ser altamente semelhante ao Stelara[®].

O desenvolvimento do **UZTOK[®]** demonstrou que ele é comparável ao Stelara[®] em termos de qualidade, segurança e eficácia

APRESENTAÇÕES

Solução injetável de **UZTOK[®]** 45 mg/0,5 mL em embalagem com 1 seringa preenchida. Solução injetável de **UZTOK[®]** 90 mg/1,0 mL em embalagem com 1 seringa preenchida. As seringas preenchidas possuem um dispositivo de proteção da agulha.

VIA SUBCUTÂNEA

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

COMPOSIÇÃO

Cada mL de solução injetável de **UZTOK[®]** contém 90 mg de ustequinumabe.

- 45 mg/0,5 mL
- 90 mg/1,0 mL

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, polissorbato 80, sacarose e água para injetáveis.

II- INFORMAÇÕES AO PACIENTE

1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO?

Psoríase em Placa

Adultos

UZTOK[®] 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 - para crianças e adolescentes acima de 6 anos e com mais de 60 kg

UZTOK[®] é indicado para o tratamento da psoríase em placa, moderada a grave, em crianças maiores de 6 anos e adolescentes com peso corporal acima de 60 kg, que estão inadequadamente controlados por, ou que são intolerantes a outras terapias sistêmicas ou fototerapia.

Artrite Psoriásica

Adultos

UZTOK[®], 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.

População pediátrica - para crianças e adolescentes acima de 6 anos e com mais de 60 kg

UZTOK[®] é indicado para o tratamento da artrite psoriásica ativa em pacientes com 6 anos ou mais com peso corporal acima de 60kg.

Doença de Crohn

UZTOK[®] é indicado para a manutenção do tratamento de pacientes adultos com doença de Crohn ativa de moderada a grave, que tiveram uma resposta inadequada, perda de resposta ou que foram intolerantes à terapia convencional ou ao anti-TNF-alfa ou que tem contraindicações para tais terapias. Para a indução do tratamento, outro produto ustequinumabe deverá ser administrado (vide “Posologia e Modo de Usar”).

Colite Ulcerativa

UZTOK[®] é indicado para a manutenção do 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. Para a indução do tratamento, outro produto ustequinumabe deverá ser administrado (vide “Posologia e Modo de Usar”).

2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA?

UZTOK[®] 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. **UZTOK[®]** 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. **UZTOK[®]** não se liga a IL-12 nem a IL-23 pré-ligadas aos receptores de superfície celular IL-12Rbeta1. Assim, não é provável que **UZTOK[®]** 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 gama interferona (IFN γ). 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 saudáveis, implicando a IL-12 e IL-23 na fisiopatologia de doenças inflamatórias psoriásicas. Polimorfismos genéticos nos genes da IL-23A, IL-23R e IL-12B conferem susceptibilidade a estas doenças. Adicionalmente a IL-12 e a IL-23 são altamente expressas na pele psoriásica lesionada e a indução de IFN γ 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 aumentos séricos dos níveis de IFN γ e IL-17A, sugerindo que a IL-12 e IL-23 promovem a ativação do Th1 e Th17 na doença de Crohn. Tanto a IL-12 quanto a IL-23 também podem estimular a produção de TNF-alfa por células T, resultando na inflamação intestinal crônica e lesão das células epiteliais. Associações significativas foram encontradas entre a doença de Crohn e polimorfismos genéticos nos genes IL23R e IL12B, sugerindo um potencial papel causal para a IL-12/23 de sinalização na doença. Isto é suportado pelos dados pré-clínicos que demonstram que a sinalização IL-12/23 é necessária para a lesão intestinal nos modelos de rato para doença inflamatória intestinal.

Através da ligação às subunidades p40 compartilhada da IL-12 e IL-23, **UZTOK[®]** 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 **UZTOK[®]** 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.

Infeções

UZTOK[®] 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.

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

Antes de iniciar o tratamento com **UZTOK[®]**, os pacientes devem ser avaliados para infecção por tuberculose. **UZTOK[®]** não deve ser administrado a pacientes com tuberculose ativa. O tratamento de infecção de tuberculose latente deve ser iniciado antes da administração de **UZTOK[®]**. A terapia antituberculose também deve ser considerada antes do início de **UZTOK[®]** em pacientes com história progressiva de tuberculose latente ou ativa nos quais um curso adequado de tratamento não puder ser confirmado. Os pacientes que recebem **UZTOK[®]** 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 **UZTOK[®]** não deve ser administrado até a resolução da infecção (vide “Quais os males que este medicamento pode causar?”).

Malignidades

UZTOK[®] 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?”).

O ustequinumabe não foi estudado em pacientes com história de malignidade. Deve-se ter cautela quando se considerar o uso de **UZTOK[®]** 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 **UZTOK[®]** 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 ustequinumabe e institua o tratamento apropriado (vide “Quais os males este medicamento pode nos causar?”).

Imunizações

Recomenda-se que as vacinas bacterianas ou virais de microrganismos vivos não sejam administradas concomitantemente com **UZTOK®**.

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

Os pacientes que recebem **UZTOK®** podem receber vacinas inativadas ou de microrganismos não-vivos.

O tratamento em longo prazo com **UZTOK®** 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 **UZTOK®** ou quando há transição a partir de outros agentes biológicos.

Exposição infantil *in utero*

UZTOK® pode passar para o seu leite materno em uma quantidade muito baixa. Se você usou **UZTOK®** 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

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

Geral

A tampa da agulha da seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado do látex), a qual pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex. Informe seu médico se você já teve uma reação alérgica a látex e se desenvolveu qualquer reação alérgica com a injeção de **UZTOK®**.

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.

Gravidez, Amamentação e Fertilidade Gravidez (Categoria B)

Não há evidências de teratogenicidade, malformações congênitas ou atrasos no desenvolvimento em estudos com animais em exposições de até aproximadamente 150 vezes maiores em comparação à $C_{\text{máx}}$ após 4 injeções subcutâneas semanais de 90 mg ou até 21 vezes maiores em comparação às concentrações séricas após 1 h da administração IV de 6mg/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 uestequinumabe, 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 **UZTOK®** durante a gravidez. As mulheres em risco de engravidar deverão utilizar um método contraceptivo durante o tratamento e até 15 semanas após o tratamento. **UZTOK®** 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 uestequinumabe durante a gravidez. O impacto clínico disto é desconhecido, no entanto, o risco de infecção em bebês expostos in utero ao uestequinumabe pode aumentar após o nascimento.

A administração de vacinas vivas (como a vacina BCG) a bebês expostos in utero ao uestequinumabe não é recomendada durante seis meses após o nascimento ou até que os níveis séricos de uestequinumabe 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 uestequinumabe no bebê forem indetectáveis.

Amamentação

Poucos dados da literatura sugerem que o uestequinumabe **UZTOK®** é excretado no leite materno de humanos em uma quantidade muito baixa. Não se sabe se **UZTOK®** é absorvido sistemicamente após a ingestão. Devido ao potencial de reações adversas de uestequinumabe 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 **UZTOK®** 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 **UZTOK®** pode afetar o potencial reprodutivo.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

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

Interações medicamentosas

Os efeitos da IL-12 ou IL-23 na regulação das enzimas do CYP450 foram avaliados em um estudo in vitro utilizando hepatócitos humanos, o qual demonstrou que a IL-12 e/ou a IL-23 em níveis de 10 ng/mL não alteraram as atividades 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 **UZTOK®**.

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

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

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

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

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.

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

Armazenar em geladeira (entre 2 °C a 8 °C). Não congelar. Não agitar.

Manter na embalagem original até o final do uso para proteger da luz.

Após aberto, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

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

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

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

Aspecto físico:

UZTOK® é fornecido como solução estéril em seringa de vidro preenchida, para uso único.

UZTOK® não contém conservantes.

A solução na seringa preenchida é límpida, incolor a ligeiramente amarelada e praticamente isenta de partículas visíveis.

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 **UZTOK®** é administrado por injeção subcutânea. A dose recomendada de **UZTOK®** 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 **UZTOK[®]** 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 a ser administrada é por via intravenosa (130mg solução injetável). **UZTOK[®]** não está disponível nessa apresentação, por isso, outro produto ustequinumabe deverá ser administrado via infusão intravenosa como primeira dose (indução do tratamento).

A primeira administração subcutânea de 90 mg de **UZTOK[®]** 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 **UZTOK[®]**. Em pacientes que responderam ao tratamento com **UZTOK[®]**, os corticosteroides podem ser reduzidos ou descontinuados de acordo com o padrão de tratamento.

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

Psoríase em placa – População pediátrica, 6 anos ou mais com peso corporal acima de 60kg

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

Tabela 1a: Dose Recomendada de Uztok[®] para psoríase pediátrica		
Peso	Dose Recomendada	Forma Farmacêutica
≥ 60 a ≤ 100 kg*	45 mg	Seringa preenchida
> 100 kg	90 mg	Seringa preenchida

*UZTOK não está disponível para pacientes que necessitem de uma dose inferior a 45 mg. Caso seja necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros produtos com ustequinumabe que ofereçam essa opção.

Não existe uma forma farmacêutica de **UZTOK®** que permita a dosagem baseada no peso para pacientes pediátricos com menos de 60 kg. Pacientes com peso inferior a 60 kg devem receber a dosagem exata em mg/kg utilizando outro produto com uestequinumabe. Somente pacientes com peso igual ou superior a 60 kg podem receber a dosagem com uma seringa preenchida de dose fixa de **UZTOK®**.

Artrite psoriásica

Administre **UZTOK®** por via subcutânea na Semana 0 e 4, e posteriormente a cada 12 semanas.

A dose recomendada de **UZTOK®** para pacientes pediátricos (6 a 17 anos), com peso corporal acima de 60kg, com artrite psoriásica, baseada no peso corporal, está demonstrada abaixo (Tabela 1b).

Tabela 1b: Dose Recomendada de Uztok® para artrite psoriásica pediátrica		
Peso	Dose Recomendada	Forma Farmacêutica
≥ 60 a ≤ 100 kg*	45 mg	Seringa preenchida
> 100 kg	90 mg	Seringa preenchida

*UZTOK não está disponível para pacientes que necessitem de uma dose inferior a 45 mg. Caso seja necessária uma dose alternativa, devem ser utilizados outros produtos com uestequinumabe que ofereçam essa opção.

Não existe uma forma farmacêutica de **UZTOK®** que permita a dosagem baseada no peso para pacientes pediátricos com menos de 60 kg. Pacientes com peso inferior a 60 kg devem receber a dosagem exata em mg/kg utilizando outro produto com Stelara®. Somente pacientes com peso igual ou superior a 60 kg podem receber a dosagem com uma seringa preenchida de dose fixa de **UZTOK®**.

INSTRUÇÕES PARA USO, MANIPULAÇÃO E DESCARTE

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

Em pacientes pediátricos, é recomendado que **UZTOK®** seja administrado por um profissional da saúde.

Instruções para o uso da seringa preenchida:

Para reduzir o risco de perfurações acidentais com a agulha, cada seringa preenchida é equipada com um dispositivo de proteção da agulha que é ativado automaticamente para cobrir a agulha após a liberação completa do conteúdo da seringa.

Não agite a seringa preenchida de **UZTOK®** em nenhum momento. A agitação vigorosa e prolongada pode danificar o produto. Não use o produto, caso tenha sido agitado vigorosamente.

Os pacientes devem ser instruídos a injetar a quantidade prescrita de **UZTOK®** de acordo com as instruções fornecidas no folheto informativo do paciente. A tampa da agulha na seringa preenchida contém borracha natural seca (um derivado de látex), que pode causar reações alérgicas em indivíduos sensíveis ao látex. Cada seringa preenchida é fornecida apenas para dose única. Os pacientes poderão enfrentar resistência durante a injeção. É importante orientar os pacientes a injetar a quantidade completa para receberem 90 mg de **UZTOK®**.

Não injetar **UZTOK®** em áreas nas quais a pele esteja sensível, machucada, vermelha, dura, grossa, escamosa ou afetada por psoríase.

Preparação para o uso da seringa preenchida:

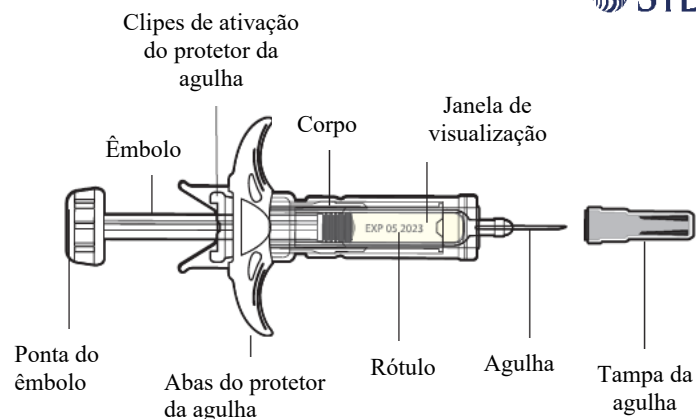


Figura 1

▪ **Retirar a seringa de UZTOK® da geladeira**

Verifique na embalagem se a dose está correta de acordo com a prescrição médica.

▪ **Verificação da data de validade de UZTOK®**

Abra a embalagem e retire a seringa preenchida. Verifique o prazo de validade na seringa preenchida e no cartucho. Não use o medicamento se o prazo de validade estiver vencido.

▪ **Preparação de materiais necessários para a aplicação**

Prepare o material que será necessário para a aplicação, incluindo compressa com álcool, bola de algodão ou gaze e recipiente para o descarte de seringas.

▪ **Verificação da solução do interior da seringa**

Mantenha a seringa preenchida com a agulha coberta apontando para cima. Certifique-se de que a seringa não está danificada. Também se certifique de que a solução ou o líquido em seu interior é límpido a ligeiramente opalescente e incolor a levemente amarelado. **NÃO USE** se o produto estiver congelado, com coloração diferente da original, turvo ou se contiver partículas grandes.

NÃO REMOVA a tampa da agulha da seringa preenchida.

NÃO PUXE o êmbolo da seringa para trás em nenhum momento.

1) Prepare os materiais

Reúna os materiais necessários administrar a injeção. Você precisará de:

- Compressa com álcool
- Bolas de algodão ou gaze
- Curativo adesivo tipo Band-aid
- Recipiente para descarte de objetos cortantes resistente a perfurações (não incluído).

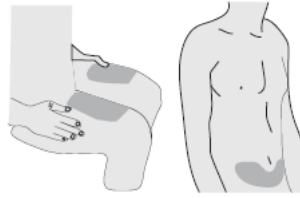
Junte tudo o que você precisa e coloque sobre uma superfície limpa.



Figura 2

2) Escolha do local de aplicação*

- **UZTOK®** é administrado por injeção sob a pele (por via subcutânea)
- Escolha um local de injeção. Bons locais para a injeção são a parte superior da coxa (pernas), ou ao redor da barriga (abdômen), a pelo menos 5 cm de distância do umbigo (umbigo).
- Utilize um local de injeção diferente para cada injeção. Não administre uma injeção em uma área da pele sensível, machucada, vermelha ou dura. **Se possível, evite as áreas envolvidas com psoríase.**



As áreas em amarelo são os locais recomendados para a aplicação.

3) Preparação do local da injeção

- Lave muito bem as mãos com sabão e água morna.
- Limpe a pele com o lenço antisséptico onde você planeja aplicar a injeção.
- Não toque novamente nesta área antes de administrar a injeção. Deixe sua pele secar antes da injeção.
- Não ventile ou sopre na área limpa.
- Não injete através da roupa.

Figura 3

4) Remoção da tampa da agulha

Quando você estiver pronto (a) para injetar:

- Não toque no êmbolo ao remover a tampa da agulha.
- Segure o corpo da seringa preenchida com uma mão e puxe a tampa da agulha para fora. (veja a Figura 4)
- Coloque a proteção da agulha no lixo. Não reutilize.
- Você também poderá ver uma gota de líquido na ponta da agulha. Isto é normal.
- Não toque na agulha nem deixe que ela toque em nada.
- Injete a dose imediatamente após remover a tampa da agulha.

Nota: a tampa da agulha **NÃO** deve ser removida até você estar pronto para aplicar a dose. Não use a seringa se ela cair sem a tampa da agulha. Se você deixar a seringa cair sem a tampa da agulha, contate seu médico.



Figura 4

5) Aplicação da injeção Segure a

seringa:

- Segure o corpo da seringa pré-cheia com uma mão entre o polegar e o indicador. (ver Figura 5)
- Não utilize a seringa pré-cheia se esta cair sem a proteção da agulha colocada. Se isso acontecer, entre em contato com seu médico ou farmacêutico para obter instruções.
- Não puxe o êmbolo em nenhum momento.



Figura 5

6) Gentilmente aperte a pele fazendo uma prega e insira a agulha:

- Use a outra mão para apertar suavemente a área limpa da pele. Segure firmemente.
- Use um movimento rápido, semelhante a um dardo, para inserir a agulha na pele comprimida em um ângulo de cerca de 45 graus.

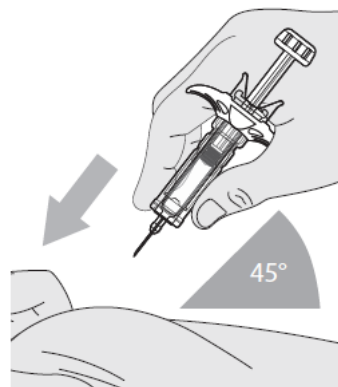


Figura 6

7) Injete o medicamento:

- Injete todo o líquido usando o polegar para empurrar o êmbolo até que a seringa preenchida esteja vazia.



Figura 7

8) Deixe a agulha retrair:

- Quando o êmbolo for empurrado ao máximo, mantenha a pressão na cabeça do êmbolo. Retire a agulha da pele e solte a pele.
- Retire lentamente o polegar da cabeça do êmbolo. O êmbolo subirá com o seu dedo e retrairá a agulha para dentro da proteção da agulha.

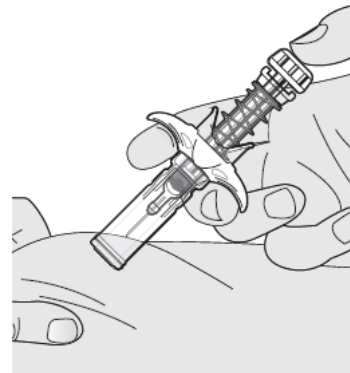


Figura 8

9) Após a injeção:

- Após completar a aplicação, pressione uma bola de algodão ou gaze na pele do local da injeção por alguns segundos.
- Pode ocorrer um ligeiro sangramento no local da injeção. Isto é normal.
- Não esfregue a pele no local da injeção. Você pode cobrir o local da injeção com um pequeno curativo adesivo, se necessário.

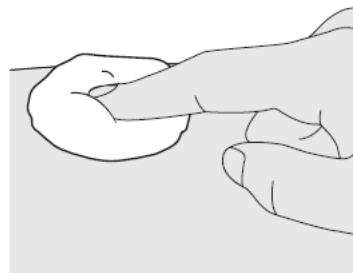


Figura 9

10) Descarte da seringa vazia

- Coloque as seringas usadas num recipiente resistente a perfurações, como um recipiente para objetos cortantes, imediatamente após a utilização, de acordo com os regulamentos locais.
- Não jogue fora (descarte) seringas soltas no lixo doméstico.
- Descarte o algodão embebido em álcool, a bola de algodão ou a gaze e a embalagem no lixo.
- **NUNCA** reutilize uma seringa, para sua segurança e saúde, e para a segurança de outras pessoas.

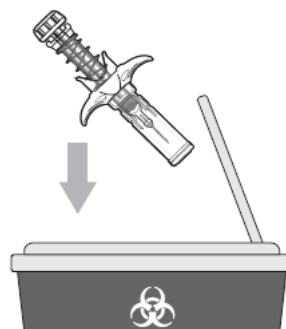


Figura 10

Incompatibilidades: como não há estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado a outros medicamentos.

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 OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?

As reações adversas são apresentadas nesta seção. Reações adversas são eventos adversos que foram considerados razoavelmente associados ao uso de uestequinumabe, com base na avaliação abrangente das informações de eventos adversos disponíveis. Em casos individuais, uma relação causal com uestequinumabe 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 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 825 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.

As reações adversas mais comuns (> 5%) em períodos controlados dos estudos clínicos de Stelara® foram nasofaringite e cefaleia. A maioria foi considerada leve e não necessitou descontinuação do medicamento. O perfil de segurança global de Stelara® 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 1,34 por paciente/ano de acompanhamento dos pacientes tratados com placebo. Infecções graves ocorreram em 0,03 por paciente/ano de acompanhamento nos pacientes tratados com 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® uma em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 ano; 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para os estudos de doença de Crohn e 2,3 ano 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, abscesso anal, diverticulite, celulite, gastroenterite e infecção viral.

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

Malignidade

No período dos estudos clínicos de psoríase, artrite psoriásica, 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 de exposição em 6710 pacientes, a mediana de acompanhamento foi de 1,2 ano; 1,7 anos para os estudos de doença psoriásica, 0,6 anos para doença de Crohn e 2,3 ano 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 = 0,94 (intervalo de confiança de 95%: 0,73 - 1,18), ajustado para idade, sexo e raça]. As malignidades mais frequentemente observadas, além de câncer de pele não-melanoma, foram de próstata, melanoma, colorretal e de mama. A razão de pacientes com 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

- 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.

Imunogenicidade

Nos estudos clínicos de psoríase e artrite psoriásica, até 12,4% dos pacientes tratados com Stelara[®] desenvolveram anticorpos contra o ustekinumabe. Os pacientes positivos para anticorpos contra o Stelara[®] 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 ustekinumabe 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 Stelara[®] quando tratados com Stelara[®] por aproximadamente 1 ano. Nenhuma correlação aparente entre o desenvolvimento de anticorpos contra o Stelara[®] 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”).

Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo: pênfigoide bolhoso (doença autoimune cutânea crônica com bolhas

que podem causar coceiras na pele) e lúpus eritematoso cutâneo (um tipo de lúpus que causa lesões na pele).

* A frequência de reação adversa pós-comercialização é derivada da porção controlada por placebo de 11 estudos clínicos 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.

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

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

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

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

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.0188.0215

Produzido por:

Alvotech Hf, Reykjavik, Islândia

Importado e Registrado por:

Steincare Farmacêutica do Brasil Ltda

Alameda Ásia, 201 - 3º Andar - Santana de Parnaíba/SP

CNPJ 50.090.735/0001-21

SAC: 0800 605 4374

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

Uzt_VP_003

Este texto de bula foi aprovado pela ANVISA em 15/06/2026.

HISTÓRICO DE ALTERAÇÃO DA BULA

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões VP/VPS	Apresentações relacionadas
-	-	10463 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/02/2024	0223626245	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto pela Via de Desenvolvimento por Comparabilidade	15/06/2026	NA	VP/VPS	45 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 0,5 ML 90 MG SOL INJ CT 1 SER PREENC VD TRANS DISP SEGURANÇA X 1,0 ML