

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uzpruvo 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr zawiera 0,4 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy).

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego, i praktycznie wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNF α .

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną albo nietolerancja tych terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Uzpruvo należy stosować wyłącznie w celu podania dożylną dawki rozpoczynającej leczenie.

Dawkowanie

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Leczenie produktem Uzpruvo należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylną w zależności od masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując liczbę fiolek produktu Uzpruvo 130 mg określoną w tabeli 1 (sposób przygotowania, patrz punkt 6.6).

Tabela 1 Początkowa dawka dożylna produktu leczniczego Uzpruvo

Masa ciała pacjenta w czasie podawania	Zalecana dawka^a	Liczba fiolek 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^aokoło 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożylną. Informacje dotyczące dalszego schematu dawkowania podskórnego, patrz punkt 4.2 ChPL produktu Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat)

Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg (dawkowanie na podstawie powierzchni ciała pacjenta - BSA)

Leczenie należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylną obliczonej na podstawie powierzchni ciała pacjenta (ang. *body surface area*, BSA), patrz tabela 2. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Uzpruvo 130 mg zgodnie z tabelą 2.

Tabela 2: Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego Uzpruvo

Zakres BSA (m²) pacjenta w czasie podania Masa ciała < 40 kg	Zalecana dawka (mg)	Objętość roztworu do infuzji (ml)	Liczba fiolek 130 mg
0,40 do <0,62	130 mg	26 ml	1 fiolka
0,62 do <0,95	200 mg	40 ml	2 fiołki
0,95 do <1,25	260 mg	52 ml	2 fiołki
≥1,25	325 mg	65 ml	3 fiołki

Pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg (dawkowanie na podstawie masy ciała pacjenta)

Leczenie produktem Uzpruvo należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylną obliczonej na podstawie masy ciała pacjenta. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego Uzpruvo 130 mg zgodnie z tabelą 3 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

Tabela 3 Początkowe dożylnie dawkowanie produktu leczniczego Uzpruvo

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu leczniczego Uzpruvo 130 mg
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w 8. tygodniu po dawce dożylnej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo w leczeniu choroby Crohna u dzieci w wieku poniżej 2 lat i o masie ciała poniżej 10 kg. Dane nie są dostępne.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Uzpruvo 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do podawania dożylnego. Produkt należy podawać przez co najmniej godzinę. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z łuszczycą przyjmujących ustekinumab zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz nokardiozę), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Uzpruvo u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Uzpruvo należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlica. Produktu leczniczego Uzpruvo nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego Uzpruvo należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Uzpruvo u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Uzpruvo, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Uzpruvo nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali ustekinumab w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania ustekinumabu. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Uzpruvo u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA (psoralen oraz promieniowanie ultrafioletowe UVA), należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Uzpruvo (patrz punkt 4.8).

Reakcje związane z infuzją

W badaniach klinicznych obserwowano reakcje związane z infuzją (patrz punkt 4.8). W okresie po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję. W przypadku wystąpienia ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji należy rozpocząć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie ustekinumabu.

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu

kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia ustekinumabem należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Uzpruvo. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapię produktem leczniczym Uzpruvo należy wstrzymać na co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i można ją wznowić po co najmniej 2 tygodniach od wykonania szczepienia. Lekarz zlecający zastosowanie leku powinien zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Uzpruvo mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Uzpruvo nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwotężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia ustekinumabu oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Uzpruvo oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy ustekinumab wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczyca erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Uzpruvo, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórno-tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali ustekinumab, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ze względu na to, że zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy Uzpruvo zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Produkt leczniczy Uzpruvo jest jednak rozcieńczany w roztworze chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) do infuzji. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Ten produkt leczniczy zawiera 10,4 mg polisorbátu 80 w każdej fiolce, co odpowiada 0,4 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Uzpruvo (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych III fazy dotyczących ustekinumabu, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyrosyny) na właściwości farmakokinetyczne

ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ustekinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąż po ekspozycji na ustekinumab ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodków.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Uzpruvo w okresie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w okresie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u niemowląt

karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Uzpruvo należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Uzpruvo dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uzpruvo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych okresach badań klinicznych u osób dorosłych były: zapalenie nosogardła (występujące u 6,9% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,4% pacjentów otrzymujących placebo) oraz bóle głowy (występujące u 7,0% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,2% pacjentów otrzymujących placebo). Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 4 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 4 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
--	---

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: Niezbyst często:	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyst często: Rzadko:	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyst często:	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Niezbyst często:	zawroty głowy, bóle głowy porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Niezbyst często: Rzadko: Bardzo rzadko:	ból jamy ustnej i gardła przekrwienie jamy nosowej alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często:	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Niezbyst często: Rzadko: Bardzo rzadko:	świąd łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik złuszczające zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: Bardzo rzadko:	ból pleców, ból mięśni, ból stawów zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: Niezbyst często:	uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* patrz punkt 4.4 Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjentolat obserwacji)

oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjentolat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjentolat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wyniosła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wyniosła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjentolat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjentolat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjentolat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wyniosła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjentolat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjentolat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjentolat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego 15 205 pacjentolat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjentolat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjentolat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem, była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wyniosła 0,46 na 100 pacjentolat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjentolat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości i reakcje na infuzję

W badaniach dożylniej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych nie zgłaszano przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji na infuzję. W tych badaniach 2,2% z 785 pacjentów otrzymujących placebo i 1,9% z 790 pacjentów leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłosiło zdarzenia niepożądane występujące podczas infuzji lub w ciągu godziny po infuzji. W badaniu dotyczącym choroby Crohna u dzieci i młodzieży wystąpiła jedna ciężka i jedna nieciężka reakcja związana z infuzją. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3 u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, działania niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z chorobą Crohna

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. 34 pacjentów w badaniu fazy 1. obserwowano przez okres do 240 tygodni, a 101 pacjentów w badaniu fazy 3. obserwowano przez okres do 68 Tygodni, odpowiednio. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Uzpruvo jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z

chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów chorobie Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężenia stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczyką 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni ustekinumabem przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom i szczepionki przeciw tężcowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczyką nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciw tężcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylnych indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędownym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6 tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2) lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNF α . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF α , a 52% miało niepowodzenie 2 lub 3 wcześniejszych terapii anty-TNF α . W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (*primary non-responders*), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (*secondary non-responders*), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNF α .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF α , lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 5). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by inicjująca dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

Tabela 5 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Zalecana dawka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Zalecana dawka ustekinumabu N = 209
Remisja kliniczna, 8. tydzień	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8 tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów

* Niepowodzenia leczenia anty-TNF α

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^a p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu. w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) oraz Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 6).

Tabela 6 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów: w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)

którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego

† Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

‡ Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF α

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

nominalnie istotne (p < 0,05)

^a

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni. Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI $\geq$ 220 punktów oraz zwiększenie o $\geq$ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórną 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później, 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórną 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. U większości pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwiężeń.

W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab (n = 155, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo (n = 97, średnia zmiana = -0,7; p = 0,012).

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukacji leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) pacjentów otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12; wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukację leczenia (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania indukacji był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNF α i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1 wcześniejsza terapia anty-TNF α (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1 terapia anty-TNF α i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 7). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować

dożylną dawką indukującą.

Tabela 7: Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

	Placebo N = 319	Zalecana dawka ustekinumabu[£] N = 322
Remisja kliniczna*	5%	16% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Odpowiedź kliniczna [§]	31%	62% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	14%	27% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisja objawów [‡]	23%	45% ^b
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	8%	21% ^b

[£] Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

[§] Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

[¥] Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

[†] Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

[‡] Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

[‡] Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórną dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 8).

Tabela 8: Podsumowanie kluczowych wskaźników skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.;

52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	38% ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Gojenie błony śluzowej [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Trwała remisja [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisja objawów [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

‡ Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

^e Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNF α . Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów

w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnie w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu badania UNIFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) przeszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów u większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

Rozszerzona faza badania

W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Normalizacja endoskopowa

Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowanie tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecanej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%)

w porównaniu z placebo (24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składowego psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składowego fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał operacji związanej z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność

W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensiem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 3. (UNITI-Jr) u 101 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat do 17 lat o masie ciała co najmniej 10 kg z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI) >30] przez 48 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 40 tygodni leczenia podtrzymującego). Do badania włączono 2 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 18 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 29 pacjentów ważyło mniej niż 40 kg, w tym 11 pacjentów ważyło mniej niż 30 kg. Pacjenci włączeni do badania albo nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię biologiczną lub konwencjonalną terapię choroby Crohna, albo jej nie tolerowali. Badanie obejmowało otwarte leczenie indukcyjne pojedynczą dawką ustekinumabu, podawaną dożylnie, wynoszącą około 6 mg/kg (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 250 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 60 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki

Produktu Leczniczego Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce), podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI ≤ 10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną, wyniósł 46,5% (47/101) i jest porównywalny do obserwowanego w badaniach fazy 3. ustekinumabu u dorosłych.

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano już w 3. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $> 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów) wynosił 84,2% (85/101).

Spośród 101 pacjentów, którzy otrzymali dożylne leczenie indukcyjne, 97 (96,0%) przeszło do okresu podtrzymującego, z czego u 85 uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Tabela 9 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 9: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego

	90 mg lub 60 mg/m² ustekinumabu co 8 tygodni N = 41	90 mg lub 60 mg/m² ustekinumabu co 12 tygodni N = 44	Całkowita liczba pacjentów N = 85
Remisja kliniczna *	48,8% (20/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)
Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów §	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)
Odpowiedź kliniczna †	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Odpowiedź endoskopowa £	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed 44 tygodniem leczenia podtrzymującego..

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $\geq 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów.

£ Odpowiedź endoskopową definiuje się jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $\geq 50\%$ lub wyniku SES-CD ≤ 2 u pacjentów z wyjściowym wynikiem SES-CD ≥ 3 .

Dostosowanie częstości dawkowania

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące i wystąpiła u nich utrata odpowiedzi (LOR) na podstawie wyniku PCDAI, kwalifikowali się do dostosowania dawki. Pacjenci albo zostali przestawieni z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni, albo kontynuowali leczenie co 8 tygodni (dostosowanie pozorowane). U 2 pacjentów dostosowano dawkę do krótszego odstępu między dawkami. U tych pacjentów remisję kliniczną osiągnięto u 100% (2/2) pacjentów po 8 tygodniach od dostosowania dawki.

Pacjenci stosujący oba schematy leczenia (leczenie co 12 tygodni lub co 8 tygodni), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie do 8. tygodnia leczenia podtrzymującego lub którzy utracili odpowiedź i mieli małe stężenie ustekinumabu (stężenie minimalne ustekinumabu w stanie stacjonarnym po 8 tygodniach $< 1,4$ $\mu\text{g/ml}$), kwalifikowali się do udziału w opcjonalnym badaniu dodatkowym, dotyczącym optymalizacji ekspozycji (Exposure Optimisation Substudy). Było to otwarte badanie podrzędne trwające co najmniej 16 tygodni, w którym stosowano schemat leczenia

podtrzymującego polegający na podawaniu podskórnym ustekinumabu w dawce 90 mg lub 60 mg/m² (na podstawie BSA) co 4 tygodnie. W badaniu podrzędnym wzięło udział łącznie 26 pacjentów. Spośród uczestniczących pacjentów 11 (42,3%) przeszło z dawkowania co 12 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie, a 15 (57,7%) przeszło z dawkowania co 8 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie. Po 16 tygodniach, po zmianie częstości dawkowania, 95,0% (19/20) pacjentów poddanych ocenie uzyskało odpowiedź kliniczną, a 50,0% (10/20) osiągnęło remisję kliniczną.

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.8).

Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale

Średnia (SD) zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia podtrzymującego wynosiła, odpowiednio, - 6,65 (18,609) mg/l i -716,9 (2597,66) mg/kg.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczucie) wykazały klinicznie znaczącą poprawę po 52 tygodniach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ustekinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zalecanej dożylniej dawki indukującej leczenie, mediana maksymalnego stężenia ustekinumabu w surowicy, oznaczanego 1 godzinę po infuzji, wynosiła 126,1 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna i 127,0 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dystrybucja

Mediana objętości dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Mediana klirensu ogólnoustrojowego (CL) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania (t_{1/2}) ustekinumabu u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Crohna, łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów.

Liniowość dawki

Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z dożylnie podawanym ustekinumabem u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współzmiennych był w zakresie $\pm 20\%$ typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dekskrometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Stężenia ustekinumabu w surowicy u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat i o masie ciała co najmniej 10 kg z chorobą Crohna były na ogół porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna,.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

EDTA sól disodowa dwuwodna
Histydyna
Histydyny monochlorowodorek
Metionina
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produkt leczniczy Uzpruvo należy rozcieńczać wyłącznie roztworem chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Produktu leczniczego Uzpruvo nie należy podawać jednocześnie w tej samej linii dożylniej z innymi produktami leczniczymi.

6.3 Okres ważności

2 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność podczas użytkowania przez 8 godzin w temperaturze 15-25°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile metoda rozcieńczania nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki jego przechowywania odpowiada użytkownik.

Nieotwarta fiolka może być przechowywana w temperaturze pokojowej do 30°C przez maksymalnie 7 dni w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki przechowywanej w temperaturze pokojowej (do 30°C) nie należy ponownie umieszczać w lodówce. Fiolkę należy wyrzucić, jeśli nie zostanie użyta w ciągu 7 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub przed upływem terminu ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

26 ml roztworu w 30 ml fiolce ze szkła typu I zamkniętej powlekany korkiem z gumy bromobutylowej. Uzpruvo jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Fiolki nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony widocznych cząstek. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór jest zamrożony, zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząstki.

Rozcieńczanie

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji Uzpruvo musi być rozcieńczony i przygotowany przez pracownika służby zdrowia z zachowaniem zasad aseptyki.

1. W przypadku dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Uzpruvo należy obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta (patrz punkt 4.2, tabela 1, tabela 3), a dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg należy obliczyć dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu Uzpruvo na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA).. Każda fiolka leku Uzpruvo o pojemności 26 ml zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i wyrzucić objętość roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 250 ml równą objętości produktu Uzpruvo, która ma być dodana. (odrzuć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą potrzebną fiolkę Uzpruvo, dla 2 fiolek - odrzuć 52 ml, dla 3 fiolek - odrzuć 78 ml, dla 4 fiolek - odrzuć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu Uzpruvo z każdej potrzebnej fiołki i dodać go do worka infuzyjnego o pojemności 250 ml. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. W przypadku dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg dawka produktu Uzpruvo wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) i jest podawana w postaci pojedynczej dawki dożylniej (iv.) Uzpruvo. Należy pobrać, a następnie wyrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml równą objętości produktu Uzpruvo, która ma zostać dodana. Należy pobrać odpowiednią objętość produktu Uzpruvo z każdej potrzebnej fiołki i dodać ją do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 100 ml. Delikatnie wymieszać.
5. Przed podaniem należy obejrzeć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w przypadku zaobserwowania widocznych nieprzezroczystych cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
6. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Po rozcieńczeniu infuzję należy zakończyć w ciągu ośmiu godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.
7. Należy używać wyłącznie zestawu infuzyjnego z wbudowanym, sterylnym, niepirogennym filtrem o niskim poziomie wiązania białek (wielkość porów 0,2 mikrometra).
8. Każda fiolka jest przeznaczona wyłącznie do jednorazowego użycia, a wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
 Stadastrasse 2–18
 61118 Bad Vilbel
 Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1784/005

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 stycznia 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań
Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , wytworzonym w linii komórkowej mysiego szpiczaka z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy mililitr zawiera 0,04 mg polisorbatu 80.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (płyn do wstrzykiwań)

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego i praktycznie wolny od widocznych cząstek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych obejmujących leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat, u których leczenie nie jest wystarczająco skuteczne lub występuje nietolerancja innych terapii ogólnoustrojowych lub fototerapii (patrz punkt 5.1).

Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*, PsA)

Produkt leczniczy Uzpruvo, w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej, czynnej choroby Crohna u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii antagonistą TNFα.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży w wieku od 2-lat, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na terapię konwencjonalną lub biologiczną albo nietolerancja tych terapii.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Uzpruvo jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod kontrolą lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, do leczenia których wskazane jest stosowanie produktu leczniczego Uzpruvo.

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Uzpruvo jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia terapii.

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

Dla pacjentów z masą ciała > 100 kg dawka początkowa podawana podskórną wynosi 90 mg, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów produkt leczniczy Uzpruvo podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, tabela 5).

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego Uzpruvo jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, następnie dawka 45 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Alternatywnie można zastosować dawkę 90 mg u pacjentów z masą ciała > 100 kg.

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań produktu leczniczego Uzpruvo w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)

Zalecana dawka produktu leczniczego Uzpruvo zależy od masy ciała, co przedstawiono poniżej (tabele 1 i 2). Produkt leczniczy Uzpruvo należy podawać w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.

Tabela 1 Zalecana dawka produktu leczniczego Uzpruvo u dzieci i młodzieży z łuszczycą

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
< 60 kg	0,75 mg/kg
$\geq 60 \leq 100$ kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Aby obliczyć objętość roztworu, którą należy wstrzyknąć (ml) dla pacjentów o masie ciała < 60 kg, należy użyć następującego wzoru: masa ciała (kg) x 0,0083 (ml/kg) lub patrz tabela 2. Obliczoną objętość należy zaokrąglić do najbliższej wartości 0,01 ml i podawać za pomocą strzykawki z podziałką co 1 ml. Fiolka 45 mg jest dostępna dla dzieci i młodzieży, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż 45 mg.

Tabela 2 Objętość produktu leczniczego Uzpruvo do wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży z łuszczycą o masie ciała < 60 kg

Masa ciała w momencie podania dawki (kg)	Dawka (mg)	Objętość wstrzyknięcia (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22

Masa ciała w momencie podania dawki (kg)	Dawka (mg)	Objętość wstrzyknięcia (ml)
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Należy rozważyć możliwość przerwania leczenia u pacjentów, którzy nie wykazują odpowiedzi klinicznej do 28. tygodnia leczenia.

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

W schemacie leczenia, pierwszą dawkę produktu leczniczego Uzpruvo podaje się dożylnie. Dawkowanie dożylnie przedstawiono w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego Uzpruvo 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pierwsze podskórne podanie produktu leczniczego Uzpruvo w dawce 90 mg należy wykonać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od podania pierwszej dawki podskórnej mogą otrzymać wtedy drugą dawkę podskórną (patrz punkt 5.1).

Pacjenci, którzy utracili odpowiedź przy dawkowaniu co 12 tygodni, mogą osiągnąć lepsze wyniki po zwiększeniu częstości dawkowania na dawkowanie co 8 tygodni (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Na podstawie oceny klinicznej pacjenci mogą dalej otrzymywać dawki co 8 tygodni lub co 12 tygodni (patrz punkt 5.1).

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów niewykazujących korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od dożylnego podania dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

Podczas leczenia produktem leczniczym Uzpruvo można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie produktem leczniczym Uzpruvo, można zmniejszyć dawkowanie kortykosteroidów lub je odstawić, zgodnie ze standardami postępowania.

W chorobie Crohna lub wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego, w razie przerwania leczenia, wznowienie leczenia podskórną dawką podawaną co 8 tygodni jest bezpieczne i skuteczne.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Nie przeprowadzono badań z zastosowaniem ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat)

W schemacie leczenia pierwszą dawkę produktu Uzpruvo podaje się dożylnie. Dawkowanie dożylne, patrz punkt 4.2 ChPL produktu Uzpruvo 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg (dawkowanie na podstawie powierzchni ciała pacjenta - BSA)

U dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg zalecaną, podtrzymującą dawkę podaje się podskórnie, wyliczając ją na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA), patrz tabela 3. Obliczoną objętość należy zaokrąglić do najbliższej wartości 0,1 ml i podać za pomocą strzykawki z podziałką 1 ml.

Tabela 3: Objętości wstrzyknięć dla dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg

Zakres BSA (m ²) pacjenta w czasie podania Masa ciała < 40 kg	Zalecana dawka (mg)	Objętość wstrzyknięcia (ml)	Liczba fiolek 45 mg/0,5 ml
0,40 do <0,62	36 mg	0,4	1 fiolka
0,62 do <0,95	45 mg	0,5	1 fiolka*
0,95 do <1,25	63 mg	0,7	2 fiolki
>1,25	90 mg	1,0	2 fiolki*

* Wymaganą dawkę można podać przy użyciu ampułkostrzykawki zamiast fiolki zawierającej 45 mg/0,5 ml.

Pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg (dawkowanie na podstawie masy ciała pacjenta)

U dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała co najmniej 40 kg zalecana dawka podtrzymująca wynosi 90 mg, podawana podskórnie.

Częstość dawkowania u dzieci i młodzieży (w wieku od 2 lat)

Pierwsze podskórne podanie dawki 90 mg produktu Uzpruvo należy wykonać w 8. tygodniu po podaniu dawki dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci, u których wystąpi utrata odpowiedzi na dawkowanie co 12 tygodni, mogą odnieść korzyść ze zwiększenia częstości dawkowania do co 8 tygodni (patrz punkt 5.1, punkt 5.2).

Pacjenci mogą następnie otrzymywać dawkę co 8 tygodni lub co 12 tygodni, zgodnie z oceną kliniczną (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których nastąpiła utrata odpowiedzi podczas przyjmowania dawki co 12 tygodni, można zwiększyć częstość dawkowania do co 8 tygodni (patrz punkty 5.1 i 5.2). Pacjenci otrzymujący dawkę co 12 lub co 8 tygodni, u których nastąpiła utrata odpowiedzi i którzy mają małe stężenie minimalne ustekinumabu ($<1,4 \mu\text{g/ml}$ oznaczone zwalidowaną metodą ECLIA lub ELISA lub porównywalnym testem), mogą odnieść korzyści ze skrócenia odstępu między dawkami do co 4 tygodnie, jeśli to klinicznie uzasadnione. Ponowne oznaczenie minimalnego stężenia należy wykonać po 12 lub 16 tygodniach od dostosowania dawkowania do dawki podawanej co 4 tygodnie. Jeśli minimalne stężenie wynosi $>7,2 \mu\text{g/ml}$, a u pacjenta wystąpiła odpowiedź na leczenie i ta odpowiedź utrzymuje się, odstęp między dawkami można zmienić na podawanie co 8 tygodni.

Należy rozważyć przerwanie leczenia u pacjentów, u których nie stwierdzono korzyści terapeutycznych po 16 tygodniach od podania dożylniej dawki indukcyjnej lub po 16 tygodniach od dostosowania dawki.

Podczas leczenia produktem Uzpruvo można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących, związków 5-aminosalicylanowych (5-ASA), antybiotyków i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem Uzpruvo, można zmniejszyć dawkę tych leków lub je odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo w leczeniu choroby Crohna u dzieci w wieku od 2 lat o masie ciała poniżej 10. Dane nie są dostępne.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego u dzieci i młodzieży

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Uzpruvo w leczeniu wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Uzpruvo 45 mg w fiolce oraz 45 mg i 90 mg w ampułko-strzykawkach podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy Uzpruvo. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego Uzpruvo, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące podawania leku zostały zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania produktu leczniczego i szczególnymi środkami ostrożności podczas stosowania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Istotna klinicznie, aktywna postać zakażenia (np. czynna gruźlica; patrz punkt 4.4).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Zakażenia

Ustekinumab może zwiększać ryzyko wystąpienia nowych zakażeń oraz reaktywować zakażenia utajone. W trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu, u pacjentów z łuszczycą przyjmujących ustekinumab zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe (patrz punkt 4.8).

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano zakażenia oportunistyczne, w tym reaktywację gruźlicy, inne oportunistyczne zakażenia bakteryjne (w tym atypowe zakażenie prątkami gruźlicy, zapalenie opon mózgowych wywołane przez pałeczki *Listeria*, zapalenie płuc wywołane przez pałeczki *Legionella* oraz nokardiozę), oportunistyczne zakażenia grzybicze, oportunistyczne zakażenia wirusowe (w tym zapalenie mózgu wywołane przez wirus opryszczki pospolitej *Herpes simplex 2*) oraz zakażenia pasożytnicze (w tym toksoplazmozę oczną).

Ze szczególną uwagą należy rozważyć kwestię stosowania produktu leczniczego Uzpruvo u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym Uzpruvo należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego Uzpruvo nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego Uzpruvo należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego Uzpruvo u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy Uzpruvo, powinni być ściśle monitorowani, czy nie występują u nich objawy przedmiotowe i podmiotowe aktywnej postaci gruźlicy w czasie oraz po zakończeniu leczenia.

Należy poinformować pacjentów o konieczności zgłoszenia się do lekarza w przypadku pojawienia się objawów przedmiotowych lub podmiotowych, sugerujących istnienie zakażenia. W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej infekcji, pacjent powinien być ściśle monitorowany, a produktu leczniczego Uzpruvo nie należy podawać, aż do momentu ustąpienia objawów infekcji.

Nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych. U niektórych pacjentów, którzy przyjmowali ustekinumab w trakcie badań klinicznych i w badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu do obrotu u pacjentów z łuszczycą, pojawiły się nowotwory złośliwe skóry lub o innej lokalizacji (patrz punkt 4.8). Ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego może być większe u pacjentów z łuszczycą, którzy w trakcie choroby byli leczeni innymi lekami biologicznymi.

Nie przeprowadzono żadnych badań obejmujących pacjentów z dodatnim wywiadem w kierunku nowotworów złośliwych lub kontynuujących leczenie po rozwinięciu nowotworu złośliwego w trakcie przyjmowania ustekinumabu. Dlatego należy ze szczególną uwagą rozważyć zastosowanie produktu leczniczego Uzpruvo u tych pacjentów.

Wszystkich pacjentów, w szczególności w wieku powyżej 60 lat, pacjentów wcześniej poddawanych długotrwałemu leczeniu immunosupresyjnemu lub pacjentów wcześniej poddawanych leczeniu PUVA (psoralen i ultrafiolet A), należy monitorować, czy nie występuje u nich rak skóry (patrz punkt 4.8).

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje nadwrażliwości. Niektóre z nich wystąpiły kilka dni po leczeniu. Występowała reakcja anafilaktyczna i obrzęk naczynioruchowy. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej lub innej ciężkiej reakcji nadwrażliwości należy zastosować odpowiednie leczenie i przerwać podawanie produktu leczniczego Uzpruvo (patrz punkt 4.8).

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, i eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia ustekinumabem należy regularnie oceniać czynniki ryzyka chorób sercowo-naczyniowych.

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] jednocześnie z produktem leczniczym Uzpruvo. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapię produktem leczniczym Uzpruvo należy wstrzymać na co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i można ją wznowić po co najmniej 2 tygodniach od wykonania szczepienia. Lekarz zlecający zastosowanie leku powinien zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.5 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Pacjenci leczeni produktem leczniczym Uzpruvo mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym Uzpruvo nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwotężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność skojarzenia ustekinumabu oraz leków immunosupresyjnych, w tym preparatów biologicznych lub fototerapii nie były przedmiotem badań klinicznych dotyczących łuszczycy. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. Należy zachować ostrożność przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego Uzpruvo oraz w przypadku zmiany ze stosowania innych biologicznych preparatów immunosupresyjnych (patrz punkt 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumab nie był badany u pacjentów, u których stosowana była immunoterapia alergii. Nie wiadomo, czy produkt leczniczy Uzpruvo wpływa na immunoterapię alergii.

Ciężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą jako element naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie produktu leczniczego Uzpruvo, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórno-tocznia rumieniowatego i zespołu toczniopodobnego. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub jeśli towarzyszy im ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się do lekarza. W przypadku potwierdzenia rozpoznania choroby związanej z toczniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w wieku 65 lat i starszych, którzy otrzymywali ustekinumab, generalnie nie stwierdzano różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania tego leku w badaniach klinicznych w zatwierdzonych wskazaniach w porównaniu z młodszymi pacjentami, jednak liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych nie była wystarczająca, by stwierdzić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Z uwagi na to, że zasadniczo u pacjentów w podeszłym wieku częstość występowania infekcji jest większa, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg polisorbatu 80 w każdej fiołce, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg polisorbatu 80 w każdej ampulko-strzykawce, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Ten produkt leczniczy zawiera 0,04 mg polisorbatu 80 w każdej ampulko-strzykawce, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym Uzpruvo (patrz punkt 4.4).

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez sześć miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.6). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych III fazy ustekinumabu, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania fazy 1. u pacjentów z aktywną chorobą Crohna nie wskazują na konieczność dostosowania dawki u pacjentów, którzy przyjmują jednocześnie substraty CYP450 (patrz punkt 5.2).

W badaniach dotyczących łuszczycy nie oceniano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności ustekinumabu w skojarzeniu z lekami immunosupresyjnymi, w tym z preparatami biologicznymi lub fototerapią. W badaniach klinicznych dotyczących łuszczycowego zapalenia stawów jednoczesne stosowanie MTX nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu. W badaniach klinicznych dotyczących choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jednoczesne stosowanie leków immunosupresyjnych lub kortykosteroidów nie wpływało na bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu (patrz punkt 4.4).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody antykoncepcyjne w czasie leczenia i przez co najmniej 15 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Dane zebrane prospektywnie z umiarkowanej liczby ciąż po ekspozycji na ustekinumab ze znanymi wynikami, w tym ponad 450 ciąż narażonych w pierwszym trymestrze ciąży, nie wskazują na zwiększone ryzyko ciężkich wad wrodzonych u noworodków.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka i płodu, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3).

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania produktu leczniczego Uzpruvo w okresie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w okresie ciąży. Kliniczny wpływ tego faktu nie jest znany, jednak ryzyko zakażenia u niemowląt narażonych w okresie płodowym na ustekinumab może być zwiększone po urodzeniu.

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek (takich jak szczepionka BCG) niemowlętom narażonym w okresie płodowym na ustekinumab przez dwanaście miesięcy po urodzeniu lub do czasu, gdy stężenie ustekinumabu w surowicy niemowląt będzie niewykrywalne (patrz punkty 4.4 i 4.5). Jeśli istnieje wyraźna korzyść kliniczna dla danego niemowlęcia, można rozważyć podanie żywej szczepionki we wcześniejszym okresie, jeśli stężenie ustekinumabu w surowicy niemowlęcia jest niewykrywalne.

Karmienie piersią

Ograniczone dane pochodzące z literatury sugerują, że ustekinumab przenika do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Nie wiadomo czy ustekinumab jest wchłaniany ogólnoustrojowo po podaniu doustnym. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych ustekinumabu u niemowląt karmionych piersią decyzję o tym, czy przerwać karmienie piersią w czasie leczenia i do 15 tygodni po jego zakończeniu, czy przerwać leczenie produktem leczniczym Uzpruvo należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego Uzpruvo dla matki.

Płodność

Nie zbadano wpływu ustekinumabu na płodność u ludzi (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Uzpruvo nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w kontrolowanych okresach badań klinicznych u osób dorosłych były: zapalenie nosogardła (występujące u 6,9% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,4% pacjentów otrzymujących placebo) oraz bóle głowy (występujące u 7,0% pacjentów leczonych ustekinumabem oraz u 5,2% pacjentów otrzymujących placebo). Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu znajdujące się poniżej odzwierciedlają ekspozycję na ustekinumab u dorosłych podczas 14 badań klinicznych fazy 2. i 3. przeprowadzonych z udziałem 6710 pacjentów (4135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1749 pacjentów z chorobą Crohna i 826 pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego). Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub

wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 4 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 4 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane	
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: Niezbętnie często:	zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: Rzadko:	reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często:	depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: Niezbętnie często:	zawroty głowy, bóle głowy porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: Niezbętnie często: Rzadko: Bardzo rzadko:	ból jamy ustnej i gardła przekrwienie jamy nosowej alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często:	biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: Niezbętnie często: Rzadko: Bardzo rzadko:	świąd łuszczycy krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik złuszczające zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: Bardzo rzadko:	ból pleców, ból mięśni, ból stawów zespół toczniopodobny

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: Niezbędnie często:	uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia
---	-------------------------------	--

* patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 pacjentolat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjentolat obserwacji) (patrz punkt 4.4).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, stanowiących 15 227 pacjentolat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 1,2 roku; 1,7 roku w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Częstość występowania infekcji wynosiła 0,85 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab, a częstość występowania ciężkich infekcji wyniosła 0,02 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (289 przypadków ciężkich infekcji w grupie 15 227 pacjento-lat obserwacji), a odnotowane ciężkie infekcje obejmowały przypadki zapalenia płuc, ropnia odbytu, zapalenia tkanki łącznej, zapalenia uchyłków, zapalenia żołądka i jelit oraz zakażeń wirusowych.

W badaniach klinicznych u pacjentów z postacią gruźlicy utajonej, którzy jednocześnie przyjmowali izoniazyd, nie zaobserwowano rozwoju gruźlicy.

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjentolat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjentolat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjentolat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjentolat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjentolat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjentolat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego 15 205 pacjentolat ekspozycji na ustekinumab u 6710 pacjentów, mediana czasu obserwacji wyniosła 2 roku; 1,7 roku u w badaniach nad łuszczycą, 0,6 roku w badaniach nad chorobą Crohna i 2,3 lata w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjentolat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjentolat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem). Ta

częstość występowania nowotworów złośliwych odnotowana u pacjentów leczonych ustekinumabem, była porównywalna z częstością spodziewaną w populacji ogólnej (standardowy wskaźnik zapadalności = 0,94 [95% przedział ufności: 0,73; 1,18], dostosowany do wieku, płci i rasy). Najczęściej zgłaszanymi nowotworami złośliwymi, innymi niż rak skóry niebędący czerniakiem, były raki gruczołu krokowego, czerniak, rak okrężnicy i odbytnicy i rak piersi. Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,46 na 100 pacjentolat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjentolat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

W kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących stosowania ustekinumabu w łuszczycy i łuszczycowym zapaleniu stawów u < 1% pacjentów zaobserwowano wysypkę oraz pokrzywkę (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu oceniano w dwóch badaniach fazy 3 u dzieci i młodzieży z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą. Pierwsze badanie przeprowadzono u 110 pacjentów w wieku od 12 do 17 lat, leczonych do 60 tygodni, a drugie badanie przeprowadzono u 44 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat, leczonych do 56 tygodni. Zasadniczo, działania niepożądane stwierdzone w tych dwóch badaniach z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa z okresu 1 roku były podobne do zaobserwowanych we wcześniejszych badaniach u dorosłych z łuszczycą plackowatą.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 lat z chorobą Crohna

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, 34 pacjentów w badaniu fazy 1. obserwowano przez okres do 240. tygodnia, a 101 pacjentów w badaniu fazy 3. obserwowano przez okres do 68. tygodnia, odpowiednio. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych stosowano pojedyncze dawki leku do 6 mg/kg, podawane dożylnie bez wystąpienia toksyczności zmuszającej do ograniczenia dawki. W przypadku przedawkowania, zaleca się obserwację pacjenta, czy nie występują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe i podmiotowe reakcji niepożądanych, oraz natychmiastowe wdrożenie leczenia objawowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory interleukin. Kod ATC: L04AC05.

Uzpruvo jest biopodobnym produktem leczniczym. Szczegółowe informacje dostępne są na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów i choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

Wiążąc się z dzieloną podjednostką p40 interleukin IL-12 i IL-23, ustekinumab może wykazywać swoje działanie kliniczne w łuszczycy, łuszczycowym zapaleniu stawów i chorobie Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego przez przerwanie szlaków cytokin Th1 i Th17, które są kluczowe w patologii tych chorób.

U pacjentów z chorobą Crohna leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej. W fazie rozszerzonej badania oceniano stężenie CRP i zmniejszenia stężenia stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego leczenie ustekinumabem prowadziło do zmniejszenia stężeń markerów reakcji zapalnej, w tym białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny kałowej w czasie indukcji, co utrzymywało się w czasie fazy podtrzymującej leczenia i fazie rozszerzonej badania do tygodnia 200.

Immunizacja

Podczas długoterminowego rozszerzenia badania nad łuszczyką 2 (PHOENIX 2), dorośli pacjenci leczeni ustekinumabem przez co najmniej 3,5 roku, wykazali podobną odpowiedź przeciwciał na zarówno polisacharyd pneumokokowy i szczepionki przeciwgruźlicowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczyką nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciwgruźliczym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna

Łuszczyca plackowata (dorośli)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo randomizowane badanie z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównało ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, MTX lub metody PUVA.

Badanie 1. nad łuszczyką (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do

innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4., a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16., a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28., jak i 40. tygodniu, zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4. a następnie dodatkową dawkę w 16. tygodniu. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

Badanie 3. nad łuszczycą (ACCEPT) przeprowadzono z udziałem 903 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy, u których reakcja na leczenie była niewystarczająca, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. W badaniu tym porównywano skuteczność ustekinumabu z etanerceptem oraz oceniano bezpieczeństwo stosowania obu leków. Podczas 12-tygodniowej części badania z aktywną kontrolą pacjenci zostali losowo przydzieleni do grup otrzymujących etanercept (50 mg dwa razy w tygodniu), ustekinumab w dawce 45 mg w tygodniach: 0. i 4. lub ustekinumab w dawce 90 mg w tygodniach: 0. i 4.

Wyjściowa charakterystyka chorobowa pacjentów była generalnie zgodna we wszystkich grupach terapeutycznych badań 1. i 2. nad łuszczycą przy średniej wartości początkowej PASI wynoszącej od 17 do 18, średniej wartości wyjściowej powierzchni ciała (ang. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20 , i średniej wartości wskaźnika wpływu dolegliwości skórnych na jakość życia (ang. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) wynoszącym od 10 do 12. PsA wystąpiło u około jednej trzeciej pacjentów (badanie 1. nad łuszczycą) oraz jednej czwartej pacjentów (badanie 2. nad łuszczycą). Podobne nasilenie choroby stwierdzano również w badaniu 3. nad łuszczycą.

Pierwszorzędownym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu (patrz tabele 5 i 6).

Tabela 5 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	12. tydzień 2 dawki (0. tydzień i 4. tydzień)			28. tydzień 3 dawki (0. tydzień, 4. tydzień i 16. tydzień)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)

Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

^b PGA (ang. *Physician Global Assessment*) = całościowa ocena lekarska

Tabela 6 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w 12. tygodniu w badaniu 3. nad łuszczycą (ACCEPT)

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (0. i 4. tydzień)	
		45 mg	90 mg
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	347	209	347
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odpowiedź N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Liczba pacjentów > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odpowiedź N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z etanerceptem

^b p = 0,012 dla ustekinumabu w dawce 45 mg w porównaniu z etanerceptem

W badaniu 1. nad łuszczycą stabilność wskaźnika PASI 75 była znacząco wyższa przy ciągłym leczeniu w porównaniu z odstawieniem leku (p < 0,001). Podobne wyniki zostały zaobserwowane w przypadku każdej z dawek ustekinumabu. Po 1. roku (52. tydzień), 89% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75 w porównaniu z 63% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku) (p < 0,001). Po 18 miesiącach (76. tydzień), 84% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75, w porównaniu z 19% pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo (odstawienie leku). Po 3 latach (148. tydzień), 82% pacjentów powtórnie randomizowanych do leczenia podtrzymującego wykazywało odpowiedź PASI 75. Po 5 latach (244. tydzień), 80% pacjentów ponownie przydzielonych losowo do leczenia podtrzymującego miało odpowiedź PASI 75.

Wśród pacjentów powtórnie randomizowanych do grupy otrzymującej placebo, którzy ponownie rozpoczęli leczenie według swojego początkowego sposobu dawkowania ustekinumabu po utracie $\geq 50\%$ uzyskanej poprawy wartości PASI, 85% uzyskało ponownie odpowiedź PASI 75 w ciągu 12 tygodni od ponownego rozpoczęcia terapii.

W badaniu 1. nad łuszczycą, w 2. tygodniu i w 12. tygodniu osiągnięcie znacząco większej poprawy w stosunku do wartości wyjściowej znalazło odzwierciedlenie w wartości DLQI w każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo. Poprawa utrzymywała się do 28. tygodnia. Podobnie, znacząca poprawa została odnotowana w badaniu 2. nad łuszczycą w tygodniach: 4. i 12., i utrzymywała się do 24. tygodnia. W badaniu 1. nad łuszczycą poprawa osiągnięta w zakresie kontroli przebiegu łuszczycy paznokci (wskaźnik ciężkości przebiegu łuszczycy paznokci), w punktacji dotyczącej parametrów fizycznych i umysłowych skali SF-36 oraz analogowo-wzrokowej skali świądu (ang. *Itch Visual Analogue Scale*, VAS) była również znacząca w każdej z grup leczonych ustekinumabem, w porównaniu z placebo. W badaniu 2. nad łuszczycą wyniki uzyskane w szpitalnej skali lęku i depresji (ang. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) oraz w kwestionariuszu ograniczeń zawodowych (ang. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) były również znacząco lepsze w przypadku każdej z grup leczonych ustekinumabem w porównaniu z placebo.

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) (dorośli)

Wykazano, że ustekinumab łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe, poprawia sprawność fizyczną i jakość życia związaną ze stanem zdrowia i zmniejsza postęp uszkodzenia stawów obwodowych u dorosłych pacjentów z czynnym PsA.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano u 927 pacjentów w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u pacjentów z czynnym PsA (≥ 5 stawów z obrzękiem i ≥ 5 tkliwych stawów) pomimo stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) lub przeciwreumatycznych leków modyfikujących przebieg choroby (ang. *disease modifying antirheumatic*, DMARD). Pacjenci w tych badaniach mieli rozpoznanie PsA od co najmniej 6 miesięcy. Do badań włączono pacjentów z każdym podtypem PsA, w tym z zapaleniem wielostawowym bez guzków reumatoidalnych (39%), ze spondylozą z zapaleniem stawów obwodowych (28%), z asymetrycznym zapaleniem stawów obwodowych (21%), zajęciem dystalnych stawów międzypaliczkowych (12%) i okaleczającym zapaleniem stawów (0,5%). Na początku obu badań odpowiednio ponad 70% i 40% pacjentów miało zapalenie przyczepów ścięgniastych i paliczek. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących leczenie ustekinumabem w dawce 45 mg, 90 mg lub placebo, podawanych podskórnie w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni (q12w). Około 50% pacjentów kontynuowało przyjmowanie stałych dawek MTX (≤ 25 mg/tydzień).

W badaniu 1. PsA (PSUMMIT I) i badaniu 2. PsA (PSUMMIT II), odpowiednio 80% i 86% pacjentów, było wcześniej leczonych z zastosowaniem DMARD. W badaniu 1. wcześniejsze leczenie za pomocą antagonistów czynnika martwicy nowotworów (TNF) α nie było dozwolone. W badaniu 2. większość pacjentów (58%, $n = 180$) było wcześniej leczonych za pomocą co najmniej jednego antagonisty czynnika martwicy nowotworów (TNF) α , z czego ponad 70% przerwało w dowolnym czasie leczenie przeciw-TNF α z powodu braku skuteczności lub nietolerancji.

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie ustekinumabem powodowało znaczącą poprawę parametrów oceny choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 punktów wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej w tabeli 7.

Tabela 7 Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu 1. (PSUMMIT I) i badaniu 2. (PSUMMIT II) nad łuszczycowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu.

	Badanie 1 nad łuszczycowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczycowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg

Liczba randomizowanych pacjentów	206	205	204	104	103	105
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Liczba pacjentów $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Liczba pacjentów $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Liczba pacjentów > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpowiedź ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Liczba pacjentów $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Liczba pacjentów $\geq 3\%$ BSA łuszczykowym zajęciem skóry w punkcie początkowym

Odpowiedzi ACR wynoszące: 20, 50 i 70, ulegały poprawie lub utrzymywały się do 52. tygodnia (badanie PsA 1 i 2) oraz do 100. tygodnia (badanie PsA 1). W badaniu PsA 1, odpowiedzi ACR 20 w 100. tygodniu uzyskano u odpowiednio 57% i 64% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg. W badaniu PsA 2, odpowiedzi ACR 20 w 52. tygodniu uzyskano u, odpowiednio 47% i 48% pacjentów przyjmujących dawkę 45 mg i 90 mg.

Odsetek pacjentów, u których uzyskano zmodyfikowane kryteria odpowiedzi PsA (PsARC) były także znacząco większe w grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odpowiedzi PsARC utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. U większego odsetka pacjentów leczonych ustekinumabem, ze spondylozą z zajęciem stawów obwodowych jako pierwszej lokalizacji, wykazano 50- i 70-procentową poprawę w punktacji BASDAI (ang. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) w porównaniu do placebo w 24. tygodniu.

Odpowiedzi stwierdzone w grupach leczonych ustekinumabem były podobne u pacjentów otrzymujących i nieotrzymujących jednocześnie MTX i utrzymywały się do tygodni: 52. i 100. Pacjenci wcześniej leczeni antagonistami TNF α , którzy otrzymywali ustekinumab, uzyskali lepsze odpowiedzi w 24. tygodniu niż pacjenci otrzymujący placebo (odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu dla 45 mg i 90 mg wyniosła, odpowiednio 37% i 34% w porównaniu do placebo 15%; p < 0,05), i utrzymywały się one do 52. tygodnia.

U pacjentów z zapaleniem przyczepów ścięgniastych i (lub) paliczków w punkcie początkowym, stwierdzono w 24. tygodniu badania PsA 1 znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniastych i paliczków w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. W badaniu PsA 2 stwierdzono w 24. tygodniu znaczącą poprawę w przebiegu zapalenia przyczepów ścięgniastych oraz liczbową poprawę (nieistotną statystycznie) punktacji zapalenia paliczków w grupie stosującej ustekinumab w dawce 90 mg w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji zapalenia przyczepów ścięgniastych i paliczków utrzymywały się do tygodni: 52. i 100.

Odpowiedź radiograficzna

Uszkodzenia strukturalne w rękach i nogach wykazano w zmianie całkowitej punktacji van der Heijde-Sharp (vdH-S), zmodyfikowanej dla PsA przez dodanie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk, w porównaniu do wartości początkowych. Dokonano wcześniejszej zintegrowanej analizy łączącej dane od 927 osób z obu badań PsA 1 i 2. Ustekinumab wykazał istotne

statystycznie zmniejszenie postępu uszkodzeń strukturalnych w porównaniu do placebo, co zmierzono jako zmianę od punktu początkowego do tygodnia 24. całkowitej zmodyfikowanej punktacji vdH-S (średni $\pm$ SD wynik wyniósł $0,97 \pm 3,85$ w grupie placebo w porównaniu do, odpowiednio $0,40 \pm 2,11$ i $0,39 \pm 2,40$ w grupach stosujących ustekinumab w dawce 45 mg ($p < 0,05$) i 90 mg ($p < 0,001$). Działanie to wykazano w badaniu PsA 1. Działanie to uważa się za niezależne od jednoczesnego stosowania MTX i utrzymywało się ono do 52. tygodnia (zintegrowana analiza) i 100. tygodnia (badanie PsA 1).

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

U pacjentów leczonych ustekinumabem wykazano znaczącą poprawę sprawności fizycznej w tygodniu 24. w ocenie za pomocą kwestionariusza HAQ-DI (ang. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*). Odsetek pacjentów, u których uzyskano klinicznie znaczącą poprawę $\geq 0,3$ wyniku HAQ-DI w stosunku do punktu początkowego, był również znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawa punktacji HAQ-DI w stosunku do wartości początkowych utrzymywała się do tygodni: 52. i 100.

Stwierdzono znaczącą poprawę wyników DLQI w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu i utrzymywały się one do tygodni: 52. i 100. W badaniu PsA 2 stwierdzono znaczącą poprawę wyników FACIT-F (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*) w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 24. tygodniu. Odsetek pacjentów, u których uzyskano znaczącą klinicznie poprawę w ocenie zmęczenia (4 punkty w FACIT-F) był także znacząco większy w grupach stosujących ustekinumab w porównaniu do placebo. Poprawy punktacji FACIT utrzymywały się do 52. tygodnia.

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. *Crohn's Disease Activity Index*] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylniej indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6 tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2 w ChPL dla Uzpruvo 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

Pacjenci w badaniu UNITI-1 mieli niepowodzenie lub nie tolerowali wcześniejszego leczenia anty-TNF α . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF α , a 52% miało niepowodzenie 2. lub 3. wcześniejszych terapii anty-TNF α . W tym badaniu 29,1% pacjentów miało niewystarczającą odpowiedź na początku (*primary non-responders*), 69,4% utraciło wstępną odpowiedź (*secondary non-responders*), a 36,4% nie tolerowało leczenia anty-TNF α .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- α (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF α , lecz nie mieli niepowodzenia tej terapii (31,4%).

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (tabela 8). Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by inicjująca dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

Tabela 8 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Zalecana dawka ustekinumabu N = 249	Placebo N = 209	Zalecana dawka ustekinumabu N = 209
Remisja kliniczna, 8. tydzień	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8 tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

Odpowiedź 70 punktów definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 70 punktów

* Niepowodzenia leczenia anty-TNFα

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^b p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu. w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 10).

Tabela 9 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)

kterzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
--	-------------	-------------	-------------

Remisję kliniczną definiowano jako wynik CDAI < 150; Odpowiedź kliniczną definiowano jako zmniejszenie wyniku CDAI o co najmniej 100 punktów lub utrzymanie remisji klinicznej

* Grupa placebo składała się z pacjentów z odpowiedzią na ustekinumab, którzy zostali przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo na początku leczenia podtrzymującego

† Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

‡ Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNFα

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNFα

a p < 0,01

b p < 0,05

c nominalnie istotne (p < 0,05)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni. Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI ≥ 220 punktów oraz zwiększenie o ≥ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnie 90 mg ustekinumabu. Osiem tygodni później, 50,5% pacjentów osiągnęło odpowiedź kliniczną i kontynuowało leczenie podtrzymujące co 8 tygodni; wśród tych pacjentów, którzy kontynuowali leczenie podtrzymujące, większość utrzymała odpowiedź (68,1%) i osiągnęła remisję (50,2%) w 44. tygodniu, z podobnymi odsetkami do pacjentów, u których na początku uzyskano odpowiedź na indukcję leczenia ustekinumabem.

Spośród 131 pacjentów, którzy odpowiedzieli na indukcję leczenia ustekinumabem i zostali losowo przydzieleni do grupy placebo na początku fazy leczenia podtrzymującego, 51 następnie utraciło odpowiedź i otrzymywało podskórnie 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni. Większość pacjentów, którzy utracili odpowiedź i wznowiono u nich leczenie ustekinumabem, wznowiono to leczenie w ciągu 24 tygodni od infuzji indukującej leczenie. Spośród tych 51 pacjentów, 70,6% osiągnęło odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

W badaniu IM-UNITI, pacjenci, którzy ukończyli badanie do 44. tygodnia, mogli zostać zakwalifikowani do kontynuacji leczenia w rozszerzonej fazie badania. Wśród 567 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem w fazie rozszerzonej, remisja kliniczna i odpowiedź na leczenie utrzymywały się na ogół do 252. tygodnia zarówno u pacjentów z niepowodzeniem terapii TNF, jak i u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnych.

W tym rozszerzonym badaniu, podczas terapii trwającej do 5 lat, nie stwierdzono u pacjentów z chorobą Crohna żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa.

Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędnym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiekolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju zwężeń. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, zmiana wyniku SES-CD była większa w grupie otrzymującej ustekinumab (n = 155, średnia zmiana = -2,8) niż w grupie otrzymującej placebo (n = 97, średnia zmiana = -0,7; p = 0,012).

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni (definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukcyjnego leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) u otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy IBDQ (ang. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*) i SF-36. W 8. tygodniu, pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazali znamienne statystycznie, większe i klinicznie istotne poprawy w całkowitej punktacji IBDQ i sumarycznej punktacji komponenty psychicznej SF-36 w obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, oraz sumarycznej punktacji komponenty fizycznej SF-36 w badaniu UNITI-2, w porównaniu z placebo. Te poprawy utrzymywały się zasadniczo lepiej u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu IM-UNITI do 44. tygodnia w porównaniu z placebo. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem utrzymywała się na ogół w czasie fazy rozszerzonej badania do 252. tygodnia.

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo, wieloośrodkowych badaniach z udziałem dorosłych pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego czynnym wrzodzącym zapaleniem jelita grubego (wynik w skali Mayo 6 do 12; wynik endoskopii ≥ 2). Program badań klinicznych składał się z jednego badania oceniającego dożylną indukcyjną leczenie (określanego jako UNIFI-I) z leczeniem trwającym do 16 tygodni, po którym nastąpiło 44-tygodniowe, randomizowane badanie podtrzymujące z zastosowaniem dawek podskórnych (określane jako UNIFI-M), co odpowiadało co najmniej 52 tygodniom terapii.

Wyniki skuteczności przedstawione dla badań UNIFI-I i UNIFI-M zostały oparte na centralnym przeglądzie endoskopii.

Badanie UNIFI-I obejmowało 961 pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania indukcyjnego był odsetek pacjentów w remisji klinicznej w tygodniu 8. Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej dożylnie pojedynczą zalecaną, dostosowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz tabela 1, punkt 4.2), stałą dawkę 130 mg ustekinumabu lub placebo w tygodniu 0.

Dozwolone było jednoczesne przyjmowanie doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących i aminosalicylanów, a 90% pacjentów nadal otrzymywało co najmniej jeden z tych leków. Do badania kwalifikowano pacjentów, u których nie powiodła się terapia konwencjonalna (kortykosteroidy lub leki immunomodulujące) lub co najmniej jedna terapia biologiczna (antagonista TNF α i (lub) wedolizumab). U 49% pacjentów nieskuteczna była terapia konwencjonalna, ale nie biologiczna (z czego 94% nie miało wcześniej terapii biologicznej). U 51% pacjentów terapia biologiczna była nieskuteczna lub nietolerowana. U około 50% pacjentów nie powiodła się co najmniej 1. wcześniejsza terapia anty-TNF α (z czego 48% pacjentów pierwotnie nie reagowało na leczenie), a u 17% co najmniej 1. terapia anty-TNF α i wedolizumabem.

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 10). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem, a placebo już w 2. tygodniu.

Skuteczność była większa w grupie, gdzie dostosowywano dawkę (6 mg/kg) w porównaniu z grupą otrzymującą dawkę 130 mg w wybranych punktach końcowych, dlatego zaleca się dostosować dożylną dawkę indukcyjną.

Tabela 10: Podsumowanie kluczowych wyników dotyczących skuteczności w badaniu UNIFI-I

(tydzień 8.)

	Placebo N = 319	Zalecana dawka ustekinumabu[£] N = 322
Remisja kliniczna*	5%	16% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Odpowiedź kliniczna [§]	31%	62% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Gojenie błony śluzowej [†]	14%	27% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Remisja objawów [‡]	23%	45% ^b
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	8%	21% ^b

[£] Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w tabeli 1.

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

[§] Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.

[¥] Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

[†] Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

[‡] Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.

[‡] Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

^c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

W badaniu UNIFI-M ocenie podlegało 523 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną po pojedynczym podaniu dożylnym ustekinumabu w badaniu UNIFI-I. Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej podskórnie dawkę podtrzymującą 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (zalecane dawkowanie podtrzymujące, patrz punkt 4.2 ChPL Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz tabela 11).

Tabela 11: Podsumowanie kluczowych wskaźników skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumab u co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	38% ^b

U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U pacjentów z nieskuteczną terapią biologiczną [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U pacjentów z nieskuteczną terapią TNF i wedolizumabem	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e
Gojenie błony śluzowej [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Utrzymanie odpowiedzi klinicznej do tygodnia 44. [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Remisja kliniczna bez kortykosteroidów [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Trwała remisja [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Remisja objawów [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Remisja objawów i gojenie błony śluzowej łącznie [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .

§ Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbyticy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbyticy 0 lub 1.

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

† Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

£ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.

€ Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.

‡ Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).

‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbyticy równy 0.

‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbyticy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)

d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

e Nieistotne statystycznie

Korzystny wpływ ustekinumabu na odpowiedź kliniczną, gojenie błony śluzowej i remisję kliniczną zaobserwowano w fazie indukcji i podczas leczenia podtrzymującego zarówno u pacjentów, u których konwencjonalna terapia okazała się nieskuteczna, ale nie u pacjentów leczonych biologicznie, jak również u tych, u których co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α okazała się nieskuteczna, w tym u pacjentów z pierwotnym brakiem odpowiedzi na leczenie antagonistą TNF α . Korzystny efekt zaobserwowano również w fazie indukcji u pacjentów, u których była nieskuteczna co najmniej jedna wcześniejsza terapia antagonistą TNF α i wedolizumabem, jednak liczba pacjentów w tej podgrupie była za mała, aby wyciągnąć ostateczne wnioski na temat korzystnego działania w tej grupie podczas leczenia podtrzymującego.

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnym w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

Pacjenci, u których nie uzyskano odpowiedzi klinicznej na indukcję ustekinumabem w 8. tygodniu

badania UNFI-I, ale wystąpiła odpowiedź w 16. tygodniu (157 pacjentów) weszli do nierandomizowanej części badania UNIFI-M i nadal otrzymywali dawkę podtrzymującą co 8 tygodni; spośród tych pacjentów u większości (62%) utrzymała się odpowiedź, natomiast u 30% uzyskano remisję w 44. tygodniu.

Rozszerzona faza badania

W badaniu UNIFI, pacjenci, którzy ukończyli badanie w 44. tygodniu, mogli kontynuować leczenie w rozszerzonej fazie badania. Spośród 400 pacjentów, którzy zostali włączeni i byli leczeni ustekinumabem co 12 lub 8 tygodni w fazie rozszerzonej badania, objawowa remisja utrzymywała się na ogół do tygodnia 200. u pacjentów z niepowodzeniem terapii konwencjonalnej (lecz nie biologicznej), a także u pacjentów z niepowodzeniem terapii biologicznej, w tym z niepowodzeniem zarówno terapii anty-TNF, jak i wedolizumabem. Wśród pacjentów, którzy otrzymywali przez 4 lata terapię ustekinumabem i zostali poddani ocenie za pomocą pełnej skali Mayo w 200. tygodniu leczenia podtrzymującego, odpowiednio u 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) pacjentów utrzymało się wygojenie błony śluzowej i remisja kliniczna.

Analiza bezpieczeństwa, obejmująca 457 pacjentów (1289,9 osobo-lat) obserwowanych do 220. tygodnia, wykazała porównywalny profil bezpieczeństwa między 44. a 220. tygodniem, z obserwowanym do 44. tygodnia.

Nie stwierdzono żadnych nowych kwestii dotyczących bezpieczeństwa w tej fazie rozszerzonej badania podczas trwającego do 4 lat leczenia u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Normalizacja endoskopowa

Normalizację endoskopową zdefiniowano jako wynik w podskali endoskopowej Mayo wynoszący 0 i stwierdzono ją już w 8. tygodniu badania UNIFI-I. W 44. tygodniu badania UNIFI-M osiągnęło ją 24% i 29% pacjentów leczonych ustekinumabem, odpowiednio co 12 lub 8 tygodni, w porównaniu z 18% pacjentów w grupie otrzymującej placebo.

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

Gojenie histologiczne (zdefiniowane jako nacieki neutrofilowe w < 5% krypt, brak uszkodzeń krypt i brak nadżerek, owrzodzeń lub ziarninowanie tkanki) oceniono w 8. tygodniu badania UNIFI-I i w 44. tygodniu badania UNIFI-M. W 8. tygodniu, po pojedynczej dożylniej dawce indukującej, u istotnie większego odsetka pacjentów w grupie otrzymującej zalecaną dawkę wystąpiło gojenie histologiczne (36%) w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (22%). W 44. tygodniu obserwowano utrzymanie tego efektu gojenia histologicznego u istotnie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (54%) i co 8 tygodni (59%) w porównaniu z placebo (33%).

Połączony punkt końcowy histologiczno-endoskopowego gojenia błony śluzowej zdefiniowany jako odsetek osób, u których wystąpiło zarówno gojenie błony śluzowej, jak i gojenie histologiczne oceniano w 8. tygodniu badania UNIFI-I i 44. tygodniu badania UNIFI-M. U pacjentów otrzymujących ustekinumab w zalecanej dawce wykazano znaczącą poprawę w punkcie końcowym gojenia się histologiczno-endoskopowego błony śluzowej w 8. tygodniu w grupie otrzymującej ustekinumab (18%) w porównaniu z grupą placebo (9%). W 44. tygodniu utrzymanie tego efektu gojenia histologiczno-endoskopowego błony śluzowej stwierdzono u znacznie większej liczby pacjentów w grupach otrzymujących ustekinumab co 12 tygodni (39%) i co 8 tygodni (46%) w porównaniu z placebo (24%).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Jakość życia związaną ze zdrowiem oceniano za pomocą kwestionariuszy: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), SF-36 i EuroQoL-5D (EQ-5D).

W 8. tygodniu badania UNIFI-I pacjenci otrzymujący ustekinumab wykazywali istotnie większą i klinicznie znaczącą poprawę w zakresie całkowitego wyniku IBDQ, EQ-5D i EQ-5D VAS oraz sumarycznej punktacji składowego psychicznego SF-36 i sumarycznej punktacji składowego fizycznego SF-36 w porównaniu do placebo. Poprawy te utrzymywały się u pacjentów leczonych ustekinumabem w badaniu UNIFI-M do 44. tygodnia. Poprawa jakości życia związanej ze zdrowiem, wg IBDQ

i SF-36, utrzymywała się zasadniczo w fazie rozszerzonej do tygodnia 200.

U pacjentów otrzymujących ustekinumab wystąpiła znacznie większa poprawa wydajności pracy, wyrażona jako większa redukcja ogólnych zakłóceń w pracy i zaburzeń aktywności zgodnie z oceną za pomocą kwestionariusza WPAI-GH niż u pacjentów otrzymujących placebo.

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

W 8. tygodniu badania UNIFI-I odsetek pacjentów, którzy byli hospitalizowani w związku z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego był istotnie niższy w grupie pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę ustekinumabu (1,6%, 5/322) w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących placebo (4,4%, 14/319) i żaden pacjent z grupy otrzymującej ustekinumab w zalecanej dawce indukującej nie miał zabiegu chirurgicznego związanego z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z 0,6% (2/319) pacjentów w grupie placebo.

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) miała zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność

W czasie leczenia ustekinumabem mogą wytworzyć się przeciwciała przeciw ustekinumabowi i większość z nich ma właściwości neutralizujące. Powstawanie przeciwciał przeciwko ustekinumabowi wiąże się ze zwiększonym klirensiem ustekinumabu u pacjentów z chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Wykazano, że ustekinumab łagodzi objawy przedmiotowe i podmiotowe oraz poprawia jakość życia związaną ze stanem zdrowia u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą.

Młodzież (w wieku 12-17 lat)

Skuteczność ustekinumabu oceniano u 110 pacjentów z grupy młodzieży w wieku od 12 do 17 lat z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu fazy 3. (CADMUS). Pacjentów przydzielono losowo do grupy otrzymującej placebo (n = 37) lub zalecaną dawkę ustekinumabu (patrz punkt 4.2; n = 36), lub połowę zalecanej dawki ustekinumabu (n = 37) we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni. W 12. tygodniu pacjenci otrzymujący placebo zostali przestawieni na leczenie ustekinumabem.

Do badania mogli być włączeni pacjenci z PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zajęta w co najmniej 10%, którzy kwalifikowali się do leczenia systemowego lub fototerapii. Około 60% pacjentów było wcześniej leczonych klasycznymi lekami o działaniu ogólnoustrojowym lub fototerapią. Około 11% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy uzyskali wynik PGA: czysto (0) lub minimalny (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PASI 75, PASI 90, zmianę od początku badania indeksu CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), zmianę od początku badania całkowitego wyniku w skali PedsQL (ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*) w 12. tygodniu. Pacjenci leczeni ustekinumabem wykazali w 12. tygodniu. znamienne większe złagodzenie objawów łuszczycy i jakości życia związanej ze stanem zdrowia w porównaniu do placebo (tabela 12).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności leczenia przez 52 tygodnie od pierwszego podania badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA: czysto (0) lub minimalnie (1) i odsetek pacjentów, którzy osiągnęli PASI 75, różnił się pomiędzy grupą leczoną ustekinumabem i grupą otrzymującą placebo na pierwszej wizycie w 4. tygodniu, osiągając maksimum w 12. tygodniu. Poprawy wyników PGA, PASI, CDLQI i PedsQL utrzymywały się do 52. tygodnia. (tabela 12).

Tabela 12 Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniu 12. i tygodniu 52.

Badanie dotyczące łuszczycy u młodzieży (CADMUS) (w wieku od 12 do 17 lat)			
	12. tydzień		52. tydzień
	Placebo	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacjenci randomizowani	37	36	35
PGA			
PGA: czysto (0) lub minimalne (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA: czysto (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
odpowiedzi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
odpowiedzi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
odpowiedzi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI: 0 lub 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Zmiana od początku badania średnia (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: dermatologiczne narzędzie do oceny wpływu choroby skóry na jakość życia związaną ze stanem zdrowia w populacji dzieci i młodzieży. CDLQI 0 lub 1 wskazuje brak wpływu na jakość życia dziecka.

^c p = 0,002

^d PedsQL: wynik w skali PedsQL to ogólny wskaźnik jakości życia związanej ze stanem zdrowia, opracowany do stosowania w populacji dzieci i młodzieży. W grupie placebo w 12. tygodniu., N = 36

^e p = 0,028

Podczas okresu badania z kontrolą placebo do 12. tygodnia, skuteczność zarówno w grupie otrzymującej zalecaną dawkę, jak i grupie otrzymującej połowę zalecanej dawki była zasadniczo porównywalna w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiednio 69,4% i 67,6%), chociaż stwierdzono zależność dawka–odpowiedź w odniesieniu do kryteriów skuteczności wyższego rzędu (np. PGA : czysto (0), PASI 90). Po 12. tygodniu skuteczność była generalnie większa i dłużej utrzymywała się w grupie otrzymującej zalecaną dawkę niż w grupie otrzymującej połowę zalecanej dawki, w której umiarkowane zmniejszenie skuteczności obserwowano częściej pod koniec każdej 12-tygodniowej przerwy w stosowaniu leku. Profile bezpieczeństwa zalecanej dawki i połowy zalecanej dawki były porównywalne.

Dzieci (w wieku 6-11 lat)

Skuteczność ustekinumabu badano u 44 dzieci w wieku od 6 do 11 lat z łuszczycą plackowatą o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego w otwartym, jednoramiennym, wielośrodowym badaniu fazy 3. (CADMUS Jr.). Pacjentów leczono zalecaną dawką ustekinumabu (patrz punkt 4.2; n = 44) podawaną we wstrzyknięciu podskórnym w tygodniach 0 i 4., a następnie co 12 tygodni.

Do badania kwalifikowali się pacjenci z PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i zajęciem co najmniej 10% powierzchni ciała, którzy byli kandydatami do terapii systemowej lub fototerapii. Około 43% pacjentów było wcześniej poddanych konwencjonalnej terapii ogólnoustrojowej lub fototerapii. Około 5% pacjentów stosowało wcześniej leki biologiczne.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu. Drugorzędownymi punktami końcowymi były: PASI 75, PASI 90 i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej indeksu CDLQI w tygodniu 12. W 12. tygodniu pacjenci leczeni ustekinumabem wykazali klinicznie znaczące zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy i poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (tabela 13).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności leczenia przez okres do 52 tygodni po pierwszym podaniu badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu wynosił 77,3%. Skuteczność (zdefiniowana jako PGA 0 lub 1) obserwowano już podczas pierwszej wizyty kontrolnej w 4. tygodniu po wizycie rozpoczynającej badanie, a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA równy 0 lub 1, wzrastał do 16. tygodnia, a następnie utrzymywał się na względnie stabilnym poziomie do 52. tygodnia. Poprawa wskaźników PGA, PASI i CDLQI utrzymywała się do tygodnia 52. (tabela 13).

Tabela 13 Podsumowanie pierwszorzędownych i drugorzędownych punktów końcowych w tygodniu 12. i tygodniu 52.

Badanie dotyczące łuszczycy u dzieci (CADMUS Jr.) (wiek 6-11 lat)		
	Tydzień 12.	Tydzień 52.
	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu
	N (%)	N (%)
Włączeni pacjenci	44	41
PGA		
PGA czysto (0) lub minimalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA czysto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
odpowiedzi PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
odpowiedzi PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
odpowiedzi PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacjenci z CDLQI > 1 na początku badania	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 lub 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: dermatologiczne narzędzie do oceny wpływu choroby skóry na jakość życia związaną ze stanem zdrowia w populacji dzieci i młodzieży. CDLQI 0 lub 1 wskazuje na brak wpływu na jakość życia dziecka.

Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w wieloośrodkowym badaniu fazy 3. (UNITI-Jr) u 101 dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat i masie ciała co najmniej 10 kg z czynną chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna [Paediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI] > 30) przez 48 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 44 tygodnie leczenia podtrzymującego). Do badania włączono 2 pacjentów w wieku od 2 do 5 lat i 18 pacjentów w wieku od 6 do 11 lat; 29 pacjentów ważyło mniej niż 40 kg, w tym 11 pacjentów ważyło mniej niż 30 kg. Pacjenci włączeni do badania albo nie zareagowali odpowiednio na wcześniejszą terapię biologiczną lub konwencjonalną terapię choroby Crohna, albo jej nie tolerowali. Badanie obejmowało otwarte leczenie indukcyjne pojedynczą dawką ustekinumabu podawaną dożylnie, wynoszącą około 6 mg/kg (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 250 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony, schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg) lub 60 mg/m² (pacjenci o masie ciała poniżej 40 kg, na podstawie BSA) (patrz punkt 4.2 Charakterystyki Produktu Leczniczego Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce), podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Wyniki dotyczące skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji

(zdefiniowana jako wynik PCDAI ≤ 10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną wyniósł 46,5% (47/101) i jest porównywalny do obserwowanego w badaniach fazy 3. ustekinumabu u dorosłych.

Odpowiedź kliniczną zaobserwowano już w 3. tygodniu. Odsetek pacjentów z odpowiedzią kliniczną w 8. tygodniu (zdefiniowaną jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $> 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów) wyniósł 84,2% (85/101).

Spośród 101 pacjentów, którzy otrzymali dożylne leczenie indukcyjne, 97 (96,0%) przeszło do okresu podtrzymującego, z czego u 85 uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Tabela 14 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 14: Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego

	90 mg lub 60 mg/m² ustekinumabu co 8 tygodni N = 41	90 mg lub 60 mg/m² ustekinumabu co 12 tygodni N = 44	Całkowita liczba pacjentów N = 85
Remisja kliniczna *	48,8% (20/41)	59,1% (26/44)	54,1% (46/85)
Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów §	46,3% (19/41)	59,1% (26/44)	52,9% (45/85)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	73,9% (17/23)	62,5% (15/24)	68,1% (32/47)
Odpowiedź kliniczna †	56,1% (23/41)	63,6% (28/44)	60,0% (51/85)
Odpowiedź endoskopowa £	25,0% (10/40)	30,2% (13/43)	27,7% (23/83)

* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI ≤ 10 punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed 44 tygodniem leczenia podtrzymującego.

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o $\geq 12,5$ punktu w stosunku do wartości wyjściowej, przy całkowitym wyniku PCDAI nieprzekraczającym 30 punktów.

£ Odpowiedź endoskopową definiuje się jako zmniejszenie wyniku SES-CD o $\geq 50\%$ lub wyniku SES-CD ≤ 2 u pacjentów z wyjściowym wynikiem SES-CD ≥ 3 .

Dostosowanie częstości dawkowania

Pacjenci, którzy rozpoczęli leczenie podtrzymujące i wystąpiła u nich utrata odpowiedzi (LOR) na podstawie wyniku PCDAI, kwalifikowali się do dostosowania dawki. Pacjenci albo zostali przedstawieni z leczenia co 12 tygodni na leczenie co 8 tygodni, albo kontynuowali leczenie co 8 tygodni (dostosowanie pozorowane). U 2 pacjentów dostosowano dawkę do krótszego odstępu między dawkami. U tych pacjentów remisję kliniczną osiągnięto u 100% (2/2) pacjentów po 8 tygodniach od dostosowania dawki.

Pacjenci stosujący oba schematy leczenia (leczenie co 12 tygodni lub co 8 tygodni), u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie do 8. tygodnia leczenia podtrzymującego lub którzy utracili odpowiedź i mieli małe stężenie ustekinumabu (stężenie minimalne ustekinumabu w stanie stacjonarnym po 8 tygodniach $< 1,4$ $\mu\text{g/ml}$), kwalifikowali się do udziału w opcjonalnym badaniu dodatkowym, dotyczącym optymalizacji ekspozycji (Exposure Optimisation Substudy). Było to otwarte badanie podrzędne trwające co najmniej 16 tygodni, w którym stosowano schemat leczenia podtrzymującego polegający na podawaniu podskórnym ustekinumabu w dawce 90 mg lub 60 mg/m² (na podstawie BSA) co 4 tygodnie. W badaniu podrzędnym wzięło udział łącznie 26 pacjentów. Spośród uczestniczących pacjentów 11 (42,3%) przeszło z dawkowania co 12 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie, a 15 (57,7%) przeszło z dawkowania co 8 tygodni na dawkowanie co 4 tygodnie. Po 16 tygodniach, po zmianie częstości dawkowania, 95,0% (19/20) pacjentów poddanych ocenie

uzyskało odpowiedź kliniczną, a 50,0% (10/20) osiągnęło remisję kliniczną.

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat jest porównywalny z profilem bezpieczeństwa ustalonym w populacji dorosłych pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.8).

Biomarkery stanu zapalnego w surowicy i kale

Średnia (SD) zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu podtrzymującego leczenia wynosiła odpowiednio -6,65 (18,609) mg/l i -716,9 mg/kg (2597,66).

Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczucie) wykazały klinicznie znaczącą poprawę po 52 tygodniach.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań referencyjnego produktu leczniczego zawierającego ustekinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Średni czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (t_{max}) wynosi 8,5 dni po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 90 mg, zdrowym ochotnikom. Średnie wartości t_{max} ustekinumabu po podaniu pojedynczej dawki 45 lub 90 mg drogą podskórną pacjentom z łuszczycą były porównywalne z wartościami odnotowanymi u zdrowych ochotników.

Bezwzględna biodostępność ustekinumabu po podskórnym podaniu pojedynczej dawki wynosiła 57,2% u pacjentów z łuszczycą.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji w fazie końcowej (V_z) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosiła od 57 do 83 ml/kg.

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Średni klirens ogólnoustrojowego (CL) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosił od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (CL/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą, odpowiednio 0,465 L/dobę i 15,7 L. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość CL/F ustekinumabu.

Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniiowość dawki

U pacjentów z łuszczycą po podaniu dożylnym pojedynczej dawki wynoszącej od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg lub podaniu podskórnym pojedynczej dawki wynoszącej od około 24 do 240 mg ekspozycja ogólnoustrojowa na ustekinumab (C_{max} oraz AUC) zwiększała się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki leku.

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

Profile stężenie–czas w surowicy dla ustekinumabu po podaniu podskórnym pojedynczej lub wielokrotnej dawki leku były w większości przypadków możliwe do przewidzenia. U pacjentów z łuszczycą stężenia odpowiadające stanowi równowagi dynamicznej ustekinumabu w surowicy zostały osiągnięte do 28. tygodnia terapii po podaniu początkowych dawek podskórnych leku w tygodniach: 0. i 4., a następnie podaniu tej samej dawki co 12 tygodni. Mediana stężenia w stanie stacjonarnym C_{trough} wyniosła od 0,21 do 0,26 $\mu\text{g/ml}$ (45 mg) oraz od 0,47 do 0,49 $\mu\text{g/ml}$ (90 mg). Nie stwierdzono widocznej kumulacji ustekinumabu w surowicy w czasie podskórnego podawania leku co 12 tygodni.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego po podaniu dożylniej dawki ~6 mg/kg, od 8. tygodnia rozpoczynano podawanie podskórne podtrzymujących dawek 90 mg ustekinumabu co 8 lub 12 tygodni. Stan stacjonarny stężenia ustekinumabu został osiągnięty z podaniem drugiej dawki podtrzymującej. U pacjentów z chorobą Crohna mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 1,97 $\mu\text{g/ml}$ do 2,24 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,61 $\mu\text{g/ml}$ do 0,76 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. U pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego mediana stężeń minimalnych w stanie stacjonarnym wynosiła od 2,69 $\mu\text{g/ml}$ do 3,09 $\mu\text{g/ml}$ i od 0,92 $\mu\text{g/ml}$ do 1,19 $\mu\text{g/ml}$ dla dawki 90 mg ustekinumabu podawanego, odpowiednio co 8 tygodni lub co 12 tygodni. Minimalne stężenia ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwane podczas podawania dawki 90 mg co 8 tygodni wiązały się z większymi odsetkami remisji klinicznej w porównaniu z minimalnymi stężeniami ustekinumabu w stanie stacjonarnym uzyskiwanymi podczas podawania dawki 90 mg co 12 tygodni.

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycą, masa ciała pacjenta okazała się być najbardziej znaczącym parametrem mającym wpływ na wartość klirensu ustekinumabu. Mediana wartości Cl/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq$ 100 kg. Mediana wartości V/F u pacjentów o masie ciała > 100 kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq$ 100 kg. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała (> 100 kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg była porównywalna z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała ($\leq$ 100 kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg. Podobne wyniki uzyskano w potwierdzającej analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, na podstawie obserwowanych danych i analiz farmakokinetyki populacyjnej, randomizowani pacjenci, którzy utracili odpowiedź na leczenie, mieli mniejsze stężenia ustekinumabu w surowicy w czasie w porównaniu z pacjentami, którzy nie utracili odpowiedzi. W chorobie Crohna zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni była związana ze zwiększeniem minimalnych stężeń ustekinumabu w surowicy i towarzyszącym mu zwiększeniem skuteczności. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego symulacje oparte na farmakokinetycznych modelach populacyjnych wykazały, że zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na co 8 tygodni powinna spowodować 3-krotne zwiększenie minimalnych stężeń ustekinumabu w stanie stacjonarnym. Dodatkowo, na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego,

ustalono dodatnią zależność ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem minimalnym, a remisją kliniczną i gojeniem błony śluzowej.

Szczególne grupy pacjentów

Brak dostępnych danych farmakokinetycznych dotyczących stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby.

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem osób w podeszłym wieku.

Właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu były zasadniczo porównywalne u pacjentów chorych na łuszczycę i wrzodziejące zapalenie jelita grubego rasy azjatyckiej, jak i pacjentów pozostałych ras.

U pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego na zmienność klirensu ustekinumabu wpływały: masa ciała, stężenie albumin w surowicy, płeć i poziom przeciwciał przeciwko ustekinumabowi; chociaż masa ciała była główną współzmienną wpływającą na objętość dystrybucji. Ponadto w chorobie Crohna na klirens wpływały: białko C-reaktywne, status niepowodzenia leczenia anty-TNF i rasa (azjatycka w porównaniu do ras innych niż azjatycka). Wpływ tych współzmiennych był w zakresie $\pm 20\%$ typowej lub referencyjnej wartości odpowiedniego parametru farmakokinetycznego, dlatego nie jest konieczne dostosowanie dawki dla tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

W przeprowadzonej populacyjnej analizie farmakokinetycznej nie wykazano wpływu tytoniu ani alkoholu na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL-12 lub IL-23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniono w badaniu *in vitro* z zastosowaniem ludzkich hepatocytów, które wykazało, że IL-12 i (lub) IL-23 w stężeniach 10 ng/ml nie zmieniały aktywności ludzkich enzymów CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 lub 3A4; patrz punkt 4.5).

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dektrometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

Dzieci i młodzież

Stężenia ustekinumabu w surowicy u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat z łuszczycą, leczonych zalecaną, zależną od masy ciała dawką, były zwykle porównywalne z osiąganymi w populacji dorosłych z łuszczycą leczonych dawką dla dorosłych. Stężenia ustekinumabu w surowicy u młodzieży z łuszczycą w wieku 12-17 lat (CADMUS) leczonych połową zalecanej, zależnej od masy ciała dawki były zwykle mniejsze niż u dorosłych.

Stężenia w surowicy w stanie stacjonarnym u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna w wieku 2 lat i masie 10 kg były porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna.

Pacjenci, u których nastąpiła utrata odpowiedzi i stwierdzono małe stężenie ustekinumabu, otrzymywali dawkę dostosowaną do leczenia podtrzymującego co 4 tygodnie. Stężenie ustekinumabu w surowicy wzrosło po zwiększeniu dawki i mieściło się w zakresie stężeń przy zatwierdzonej dawce zalecanej u dorosłych leczonych co 8 tygodni.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka. Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

Dawki stosowane w badaniach na zwierzętach były maksymalnie około 45 razy większe niż największa równoważna dawka planowana do zastosowania u pacjentów z łuszczycą oraz powodowały maksymalne stężenia w surowicy małp, które były ponad 100 razy większe niż te obserwowane u ludzi.

Nie przeprowadzono badań dotyczących działania rakotwórczego ustekinumabu ze względu na brak odpowiedniego modelu przeciwciał, które nie wykazywałyby reakcji krzyżowej z białkiem IL-12/23 p40 gryzoni.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histrydyna
Histrydyny monochlorowodorek
Polisorbat 80 (E433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań

18 miesięcy

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

4 lata

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

4 lata

Poszczególne ampułko-strzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. Po wyjęciu z lodówki należy zanotować datę usunięcia w odpowiednim miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy strzykawka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni

przechowywania w temperaturze pokojowej lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę lub ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W razie potrzeby pojedyncze ampułko-strzykawki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w fiolce o pojemności 2 ml ze szkła typu I, zamkniętej korkiem z gumy bromobutyłowej.

Wielkość opakowania: 1 fiolka

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I, z zamocowaną igłą o rozmiarze 29G, przedłużonymi uchwyty na palce i pasywnym systemem zabezpieczającym igłę oraz korkiem tłoka (guma bromobutyłowa), tłokiem i twardą osłonką igły.

Wielkość opakowania: 1 ampułko-strzykawka

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml ze szkła typu I, z zamocowaną igłą o rozmiarze 29G, przedłużonymi uchwyty na palce i pasywnym systemem zabezpieczającym igłę oraz korkiem tłoka (guma bromobutyłowa), tłokiem i twardą osłonką igły.

Wielkość opakowania: 1 lub 2 ampułko-strzykawki

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Nie należy wstrząsać fiolki ani ampułko-strzykawki. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego i praktycznie pozbawiony widocznych cząstek. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór jest zamrożony, zmienił barwę, jest mętny lub zawiera duże cząstki. Przed podaniem produkt leczniczy Uzpruvo powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w fiolce i w strzykawce. Produkt leczniczy Uzpruvo występuje w postaci jałowego roztworu w przeznaczonej do jednorazowego użycia fiolce lub przeznaczonej do jednorazowego użycia ampułko-strzykawce.

Nie wolno ponownie używać strzykawki, igły i fiolki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

W przypadku stosowania fiolki z pojedynczą dawką zaleca się stosowanie strzykawki o pojemności 1 ml z igłą o rozmiarze 27G, ½ cala (13 mm).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań
EU/1/23/1784/003

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
EU/1/23/1784/004 [1 ampułko-strzykawkę]
EU/1/23/1784/002 [2 ampułko-strzykawki]

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 05 stycznia 2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

Alvotech Hf,
Saemundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku

uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANNEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE (130 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Uzpruvo 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

EDTA sól disodowa dwuwodna, histydyna, histydyny monochlorowodorek, metionina, polisorbit 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
130 mg/26 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wyłącznie do jednorazowego użycia.
Podanie dożylnie po rozcieńczeniu.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1784/005

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (130 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Uzpruvo 130 mg koncentrat jałowy
ustekinumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylne po rozcieńczeniu
Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

130 mg/26 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z FIOŁKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
45 mg/0,5 ml
1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1784/003

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Uzpruvo 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ (45 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbat 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
45 mg/0,5 ml
1 ampułko-strzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy dołączyć kod QR
uzpruvopatients.com

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):
Data usunięcia, jeśli przechowywano w temperaturze pokojowej: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 30 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1784/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Uzpruvo 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA BLISTRZE AMPUŁKO-STRZYKAWKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ustekinumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

45 mg/0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

45 mg/0,5 ml

6. INNE

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE Z AMPUŁKO-STRZYKAWKĄ (90 mg)****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbit 80, sacharoza, woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań

90 mg/1 ml

1 ampułko-strzykawka

2 ampułko-strzykawki

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.

Podanie podskórne.

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy dołączyć kod QR

uzpruvopatients.com

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności (EXP):

Data usunięcia, jeśli przechowywano w temperaturze pokojowej: _____

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampulko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 30 dni, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1784/004 [1 ampulko-strzykawkę]

EU/1/23/1784/002 [2 ampulko-strzykawki]

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Uzpruvo 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZONYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

TEKST NA BLISTRZE AMPUŁKO-STRZYKAWKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
ustekinumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

STADA Arzneimittel AG

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

Warunki przechowywania, patrz ulotka dla pacjenta.

90 mg/1 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

90 mg/1 ml

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Uzpruvo, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo
3. Jak stosować lek Uzpruvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Uzpruvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Uzpruvo należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest stosowany w leczeniu następującej choroby zapalnej:

- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo

Kiedy nie stosować leku Uzpruvo

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Uzpruvo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeci gruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Uzpruvo może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Uzpruvo. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną** na lek Uzpruvo. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Uzpruvo, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie, lub ma jakiegokolwiek patologiczne otwory w skórze (przetoki).**
- **jeśli pojawią się nowe zmiany lub nastąpią zmiany istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze.**
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z lekiem Uzpruvo nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Uzpruvo wpływa na ten rodzaj terapii.
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Uzpruvo należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Uzpruvo dzieciom w wieku poniżej 2 lat z chorobą Crohna lub u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Uzpruvo a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Uzpruvo nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Uzpruvo, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na ustekinumab w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Uzpruvo u kobiet w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Uzpruvo oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Uzpruvo.
- Lek Uzpruvo może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Uzpruvo w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Uzpruvo. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Uzpruvo nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Uzpruvo zawiera sól i polisorbát 80

Ten lek zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę to znaczy, lek uznaje się za „wolny od sodu”. Jednakże lek Uzpruvo przed podaniem rozcieńcza się roztworem zawierającym sól. Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli pacjent stosuje dietę o małej zawartości sodu.

Ten lek zawiera 0,4 mg polisorbátu 80 w każdym mililitrze. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego.

Uzpruvo 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, będzie podawany przez lekarza w postaci kroplówki do żyły w ramieniu (infuzja dożylna) przez co najmniej godzinę. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Uzpruvo należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Uzpruvo jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku od 18 lat

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Lekarz ustali zalecaną dawkę infuzji dożylnej na podstawie masy ciała pacjenta.

Masa ciała pacjenta	Dawka
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po początkowej dawce dożylnej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie), a następnie co 12 tygodni.

Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylnej infuzji na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA).
- Po podaniu dawki początkowej lekarz ustali kolejną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Pacjent otrzyma tę dawkę leku Uzpruvo po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie).

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylnej infuzji na podstawie masy ciała pacjenta.

Masa ciała pacjenta	Dawka
≥ 40 do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Po początkowej dawce dożylnej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie), a następnie co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Uzpruvo

- Pierwsza dawka leku Uzpruvo w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest podawana przez lekarza w postaci kroplówki do żyły w ramieniu (infuzja dożylna).

W razie jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania Uzpruvo należy skontaktować się z lekarzem.

Pominięcie zastosowania leku Uzpruvo

Jeśli pacjent zapomni przyjść na wizytę, na której miał otrzymać dawkę leku, należy skontaktować się z lekarzem, by umówić się na kolejną wizytę.

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

Reakcje związane z infuzją - Jeśli pacjent jest leczony z powodu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, pierwsza dawka leku Uzpruvo jest podawana we wlewie kroplowym do żyły (infuzja dożylna). U niektórych pacjentów wystąpiły ciężkie reakcje alergiczne podczas infuzji.

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Uzpruvo.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

Lek Uzpruvo może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Uzpruvo. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ciepła, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, płuca lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Uzpruvo do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok

Nierzbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry

- trądzik

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erytrodermalna)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń)

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczень skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Uzpruvo

- Uzpruvo 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest podawany w szpitalu lub klinice, a pacjenci nie powinni go przechowywać ani przygotowywać do podania.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, nieotwartą fiolkę można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 7 dni. Jeśli fiolka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić fiolkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 7 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Fiolek nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub zawiera duże cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.
- Jeżeli zabezpieczenie opakowania jest uszkodzone.

Lek Uzpruvo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w fiolce i strzykawce należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Uzpruvo

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml koncentratu.
- Pozostałe składniki to: EDTA sól disodowa dwuwodna, histydyna, histydyny monochlorowodorek, metionina, polisorbat 80 (E433), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie

Lek Uzpruvo jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji (koncentratem jałowym), praktycznie niezawierającym widocznych cząstek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 30 ml. Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji (koncentratu jałowego).

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

Pharma.MT Ltd
Tel: +356 21337008

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics

Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.

Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Portugal

Stada, Lda.

Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL

Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność:

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Instrukcje rozcieńczania:

Produkt leczniczy Uzpruvo koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji musi być rozcieńczony, przygotowany i podany w infuzji przez fachowy personel medyczny z zachowaniem zasad aseptyki.

1. W przypadku dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg, wyliczyć, dawkę i liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Uzpruvo na podstawie masy ciała pacjenta, (patrz punkt 4.2, tabela 1 i tabela 3), lub dla dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg wyliczyć dawkę i liczbę fiolek produktu Uzpruvo na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) (patrz punkt 4.2, tabela 2).. Każda 26 ml fiolka produktu leczniczego Uzpruvo zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego Uzpruvo (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiolkę produktu leczniczego Uzpruvo, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego Uzpruvo z każdej potrzebnej fiołki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. W przypadku dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg dawka wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) i jest podawana w postaci pojedynczej dawki dożylną (iv.) produktu Uzpruvo. Należy pobrać, a następnie wyrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml równą objętości produktu Uzpruvo, która ma zostać dodana. Należy pobrać odpowiednią objętość produktu Uzpruvo z każdej potrzebnej fiołki i dodać ją do worka infuzyjnego o pojemności 100 ml. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 100 ml. Delikatnie wymieszać.
5. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząsteczek, zmiany barwy lub obcych cząstek.
6. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym.
7. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, niepirogenny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
8. Każda fiolka jest wyłącznie do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przechowywanie

W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze pokojowej. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu 8 godzin od rozcieńczenia koncentratu w worku infuzyjnym. Nie zamrażać.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Uzpruvo, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Uzpruvo będzie podawany dziecku, rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo
3. Jak stosować lek Uzpruvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Uzpruvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Uzpruvo należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczycyca plackowata

Łuszczycyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Uzpruvo zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Uzpruvo w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo

Kiedy nie stosować leku Uzpruvo

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Uzpruvo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwegruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Uzpruvo może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Uzpruvo. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną** na lek Uzpruvo. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Uzpruvo, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie.**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub nastąpią zmiany** istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze.
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z lekiem Uzpruvo nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Uzpruvo wpływa na ten rodzaj terapii.
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Uzpruvo należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczeń skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Uzpruvo dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom w wieku od 2 lat z chorobą Crohna ani dzieciom w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek Uzpruvo a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Uzpruvo nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Uzpruvo, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na ustekinumab w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży

jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Uzpruvo w ciąży.

- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Uzpruvo oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Uzpruvo.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Uzpruvo w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Uzpruvo. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ustekinumab nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Uzpruvo zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 w każdym mililitrze. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, na które stosuje się lek Uzpruvo.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Uzpruvo należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Uzpruvo jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Uzpruvo wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kg mogą rozpocząć stosowanie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następną dawkę podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Uzpruvo, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza w kroplówce do żyły ramienia (wlew dożylny). Następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo pacjent otrzyma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne) po 8 tygodniach po infuzji dożylny, a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat

Łuszczyca

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Uzpruvo, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylniej infuzji na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Lek zostanie podany przez lekarza w postaci kroplówki dożylniej (wlew dożylny). Po podaniu dawki początkowej lekarz ustali kolejną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Pacjent otrzyma tę dawkę leku Uzpruvo po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie).

U niektórych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu podskórnym, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Uzpruvo, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej dawce wstrzykniętej podskórnie, lek Uzpruvo w dawce 90 mg może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Uzpruvo

- Lek Uzpruvo jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Uzpruvo może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Uzpruvo.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Uzpruvo, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Uzpruvo

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Uzpruvo, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Uzpruvo

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Uzpruvo.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

Lek Uzpruvo może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Uzpruvo. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ciepła, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami
- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku

- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, pólpaśca lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Uzpruvo do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczające zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erytrodermalnej)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń)

Bardzo rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczén skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Uzpruvo

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Fiolek z lekiem Uzpruvo nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Uzpruvo przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w fiolce i strzykawce należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Uzpruvo

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie

Lek Uzpruvo jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem do wstrzykiwań, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 2 ml. Każda fiolka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórca

Alvotect Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102

Islandia

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

STADA Arzneimittel AG
Tel: +30 2106664667

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.
Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG
Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA
Tel: +39 028310371

Κύπρος

STADA Arzneimittel AG
Τηλ: +30 2106664667

Latvija

UAB „STADA Baltics“
Tel: +371 28016404

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Slovenija

Stada d.o.o.
Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.
Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike
Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS
Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

Instrukcje dotyczące podawania leku

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomoże fachowy personel medyczny. Jednak, w porozumieniu z pacjentem, lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie do sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Uzpruvo. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

- Nie należy mieszać leku Uzpruvo z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać fiolkami zawierającymi lek Uzpruvo. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty.

1. Należy sprawdzić liczbę fiolek i przygotować następujące materiały:

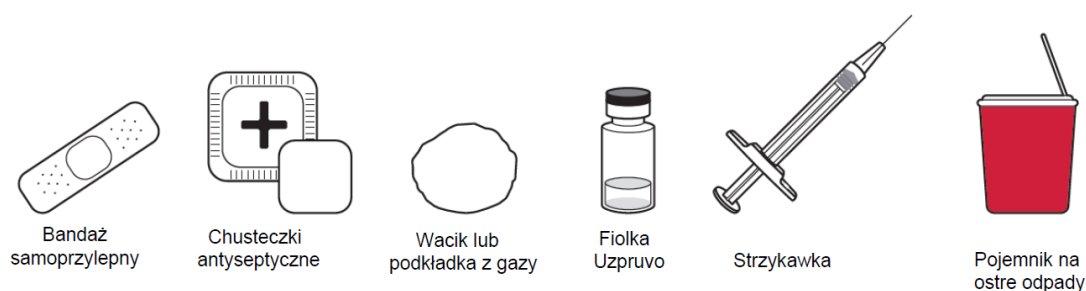
Należy wyjąć fiolkę (fiolki) z lodówki. Pozostawić fiolkę (fiolki) na około pół godziny. Pozwoli to roztworowi osiągnąć temperaturę odpowiednią do wstrzyknięcia (temperaturę pokojową).

Należy sprawdzić fiolkę (fiolki), aby upewnić się:

- czy liczba fiolek i ich dawka jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg lub mniej, pacjent otrzyma jedną fiolkę zawierającą 45 mg leku Uzpruvo
 - jeżeli wymagana dawka wynosi więcej niż 45mg, pacjent otrzyma dwie fiolki zawierające 45 mg leku Uzpruvo i będzie musiał wykonać dwa wstrzyknięcia. Należy wybrać dwa różne miejsca dla tych wstrzyknięć (na przykład jedno wstrzyknięcie w prawe udo, a drugie wstrzyknięcie w lewe udo) i wykonać wstrzyknięcia jedno po drugim. Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły i strzykawki.
- czy jest to właściwy lek
- czy nie upłynął termin ważności leku
- czy fiolka nie jest uszkodzona, a zamknięcie nie jest złamane
- czy roztwór w fiołce jest przezroczysty do lekko opalizującego (o perłowym połysku) i bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór nie zmienił barwy, czy nie jest mętny i nie zawiera żadnych obcych cząstek
- czy roztwór nie jest zamrożony.

Dzieci z łuszczycą plackowatą o masie ciała poniżej 60 kg wymagają dawki mniejszej niż 45 mg, a dzieci z chorobą Crohna o masie ciała poniżej 40 kg wymagają dawki mniejszej niż 90 mg. Należy upewnić się, że znana jest odpowiednia ilość (objętość) do pobrania z fiołki (fiolek) i rodzaj strzykawki (strzykawek), potrzebnej do dawkowania. Jeśli pacjent nie zna wymaganej ilości lub typu strzykawki (strzykawek), należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji.

Należy zgromadzić i rozłożyć na oczyszczonej powierzchni wszystkie potrzebne materiały. Obejmuje to strzykawkę, igłę, chusteczki antyseptyczne, wacik lub gazę oraz pojemnik na ostre narzędzia (patrz rycina 1).

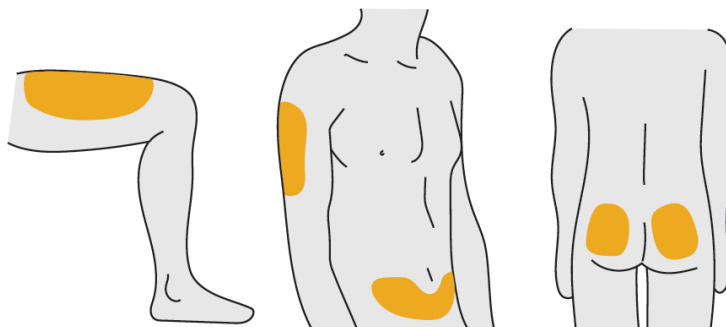


Rycina 1

2. Wybranie i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku:

Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

- Lek Uzpruvo podaje się we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie)
- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda, lub okolica brzuszna (brzuch) co najmniej 5 cm od pępka
- Jeśli to możliwe, nie należy wybierać obszarów skóry, które wykazują oznaki łuszczycy
- Jeżeli wstrzyknięcie będzie wykonywać inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia lub pośladki



* Obszary zaznaczone na żółto są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia.

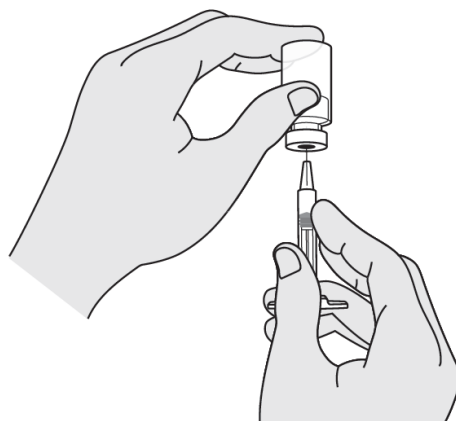
3. Przygotowanie dawki:

- Należy zdjąć nasadkę z górnej części fiolki (patrz rycina 3)



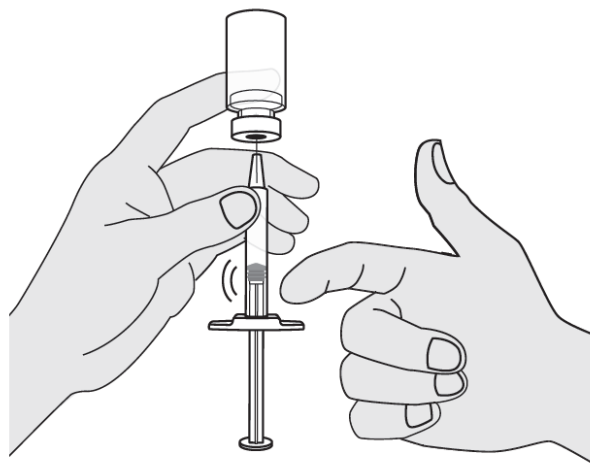
Rycina 3

- Nie usuwać korka
- Należy wyczyścić korek wacikiem antyseptycznym
- Należy umieścić fiolkę na płaskiej powierzchni
- Należy wziąć strzykawkę i zdjąć osłonkę igły
- Nie należy dotykać igły ani nie można pozwolić, aby igła dotknęła czegokolwiek
- Należy przepchnąć igłę przez gumowy korek
- Odwrócić fiolkę i strzykawkę do góry dnem
- Pociągnąć za tłok strzykawki, aby napełnić strzykawkę ilością płynu przepisaną przez lekarza.
- Ważne jest, aby igła zawsze znajdowała się w płynie. Zapobiega to tworzeniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce (patrz rycina 4).



Rycina 4

- Wyjąć igłę z fiolki
- Przytrzymać strzykawkę z igłą skierowaną do góry, aby sprawdzić, czy wewnątrz znajdują się pęcherzyki powietrza.
- Jeśli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, należy delikatnie stuknąć w bok, aż pęcherzyki powietrza znajdą się w górnej części strzykawki (patrz rycina 5).



Rycina 5

- Następnie należy naciskać tłok, aż całe powietrze (ale żaden płyn) zostanie usunięte
- Nie należy odkładać strzykawki ani nie można pozwolić, aby igła dotknęła czegokolwiek.

4. Wstrzyknięcie leku:

- Należy delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę między kciukiem a palcem wskazującym. Nie należy ścisnąć jej mocno
- Należy wbić igłę w ściśniętą skórę.
- Wcisnąć tłok kciukiem do oporu, aby wstrzyknąć cały płyn. Wcisnąć igłę powoli i równomiernie, delikatnie ściskając skórę.
- Gdy tłok zostanie wciśnięty do oporu, wyjąć igłę i puścić skórę.

5. Po wstrzyknięciu:

-
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne
- Przycisnąć wacik lub gazę do miejsca wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- Nie pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. W razie potrzeby można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plastrem.

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki i igły należy umieścić w pojemniku odpornym na przekłucie, takim jak pojemnik na ostre odpady. Nigdy nie należy używać ponownie igieł i strzykawek, dla własnego

bezpieczeństwa i zdrowia, a także dla bezpieczeństwa innych. Pojemnik na ostre odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

- Puste fiolki, chusteczki antyseptyczne i pozostałe materiały można wyrzucić do śmieci.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Uzpruvo, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Uzpruvo będzie podawany dziecku, rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo
3. Jak stosować lek Uzpruvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Uzpruvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Uzpruvo należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczycyca plackowata

Łuszczycyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Uzpruvo zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Uzpruvo w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo

Kiedy nie stosować leku Uzpruvo

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Uzpruvo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwegruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Uzpruvo może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Uzpruvo. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną** na lek Uzpruvo. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.

- **wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Uzpruvo, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie.**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub nastąpią zmiany istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze.**
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z lekiem Uzpruvo nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Uzpruvo wpływa na ten rodzaj terapii.
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Uzpruvo należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczeń skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Uzpruvo dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom w wieku poniżej 2 lat z chorobą Crohna ani dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek Uzpruvo a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Uzpruvo nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Uzpruvo, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na ustekinumab w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Uzpruvo w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Uzpruvo oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Uzpruvo.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Uzpruvo w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Uzpruvo. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ustekinumab nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Uzpruvo zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 w każdym mililitrze. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, na które stosuje się lek Uzpruvo.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Uzpruvo należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Uzpruvo jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku od 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Uzpruvo wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kg mogą rozpocząć stosowanie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Uzpruvo, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza w kroplówce do żyły ramienia (wlew dożylny). Następna dawka 90 mg leku Uzpruvo pacjent otrzyma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne) po 8 tygodniach po infuzji dożylniej, a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat

Łuszczyca

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Uzpruvo, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Dostępna jest fiolka leku o mocy 45 mg dla dzieci, które powinny otrzymać dawkę mniejszą niż 45 mg.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylniej infuzji na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Lek zostanie podany przez lekarza w postaci kroplówki dożylniej (wlew dożylny). Po podaniu dawki początkowej lekarz ustali kolejną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Pacjent otrzyma tę dawkę leku Uzpruvo po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie).
- U niektórych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu podskórnym, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Uzpruvo, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej dawce wstrzykniętej podskórnie, lek Uzpruvo w dawce 90 mg może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Uzpruvo

- Lek Uzpruvo jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Uzpruvo może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Uzpruvo.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Uzpruvo, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Uzpruvo

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Uzpruvo, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Uzpruvo

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Uzpruvo.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

Lek Uzpruvo może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Uzpruvo. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ciepła, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami

- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, pólpaśca lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Uzpruvo do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczone zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erytrodermalna)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń)

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczень skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Uzpruvo

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Przed podaniem lek Uzpruvo powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny).
- W razie potrzeby, poszczególne ampułko-strzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. Po wyjęciu z lodówki należy zanotować datę usunięcia w odpowiednim miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy strzykawka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułko-strzykawek z lekiem Uzpruvo nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Uzpruvo przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w strzykawkach należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpady. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Uzpruvo

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie

Lek Uzpruvo jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem do wstrzykiwań, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

Alvotek Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków

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

Szczegółowe informacje o tym leku, w tym film dotyczący stosowania ampułko-strzykawki, można uzyskać po zeskanowaniu smartfonem kodu QR znajdującego się poniżej lub opakowania zewnętrznego. Te same informacje są również dostępne pod następującym adresem URL:

uzpruvopatients.com

Należy dołączyć kod QR

Instrukcje dotyczące podawania leku

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Uzpruvo 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ustekinumab do stosowania podskórnego

Przed zastosowaniem leku Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję użycia.

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomoże fachowy personel medyczny. Jednak, w porozumieniu z pacjentem, lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie do sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Uzpruvo. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

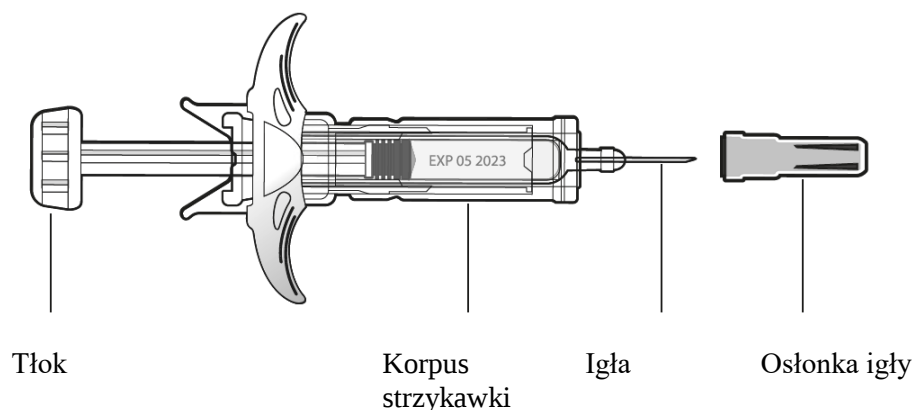
Ważna informacja:

- Wyłącznie do stosowania podskórnego
- Nie należy mieszać leku Uzpruvo z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać ampulko-strzykawkami zawierającymi lek Uzpruvo. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty. Należy zastosować nową ampulko-strzykawkę.

Należy sprawdzić ampulko-strzykawkę (ampulko-strzykawkę), aby upewnić się:

- czy liczba ampulko-strzykawek i ich zawartość jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg, pacjent otrzyma jedną ampulko-strzykawkę zawierającą 45 mg leku Uzpruvo
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie ampulko-strzykawki zawierające 45 mg leku Uzpruvo i konieczne będzie zrobienie dwóch zastrzyków. Pacjent powinien wybrać dwa odrębne miejsca do wykonania tych dwóch zastrzyków (np. jeden zastrzyk w prawe udo, a drugi w lewe udo) i zrobić zastrzyki jeden po drugim
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy nie minął termin ważności leku
- czy ampulko-strzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampulko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego i praktycznie wolny od widocznych cząstek
- czy roztwór w ampulko-strzykawce nie uległ zamrożeniu.
- Przed podaniem produkt leczniczy Uzpruvo powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny).

Rycina 1 pokazuje, jak wygląda ampulko-strzykawka z lekiem Uzpruvo.



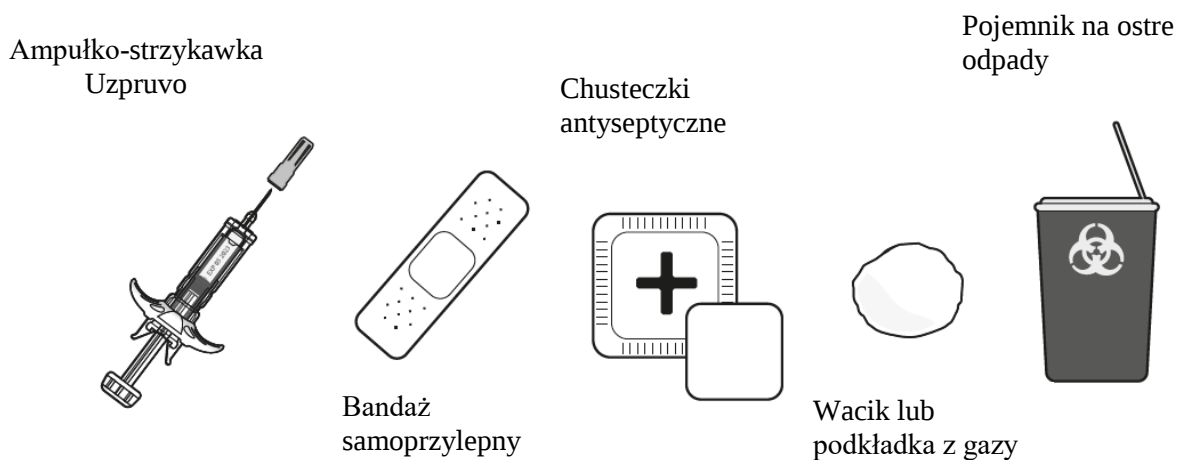
Rycina 1

1. Przygotowanie materiałów

Należy zgromadzić materiały potrzebne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia. Potrzebne będą:

- Chusteczki antyseptyczne
- Waciki lub gaziki
- Bandaż samoprzylepny
- Przepisana dawka leku Uzpruvo (patrz rycina 1)
- Odporny na przekłucie pojemnik na ostre odpady (brak w zestawie). Patrz rycina 2

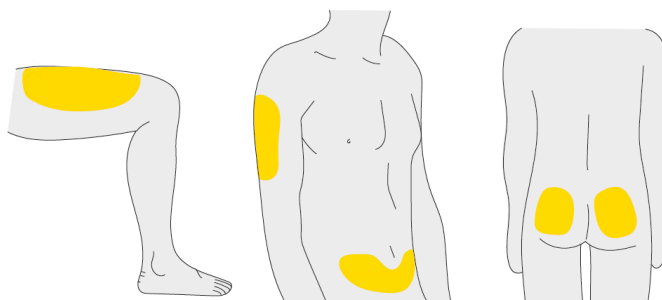
Należy zgromadzić i rozłożyć na oczyszczonej powierzchni wszystkie potrzebne przedmioty.



Rycina 2

2. Wybranie i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku:

- Lek Uzpruvo podaje się we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie)
- Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia leku. Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda, lub okolica brzuszna (brzuch) co najmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli wstrzyknięcie będzie wykonywać inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia lub pośladki
- Każde wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsce. Nie należy wstrzykiwać w obszar skóry, który jest delikatny, zasiniony, czerwony lub twardy



Obszary zaznaczone na żółto są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

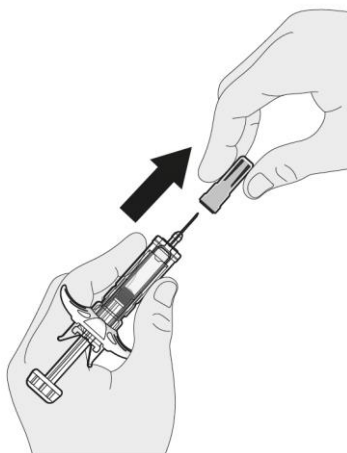
Rycina 3

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia. Przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż skóra wyschnie
- Nie należy wachlować ani dmuchać na czysty obszar
- Nie należy wstrzykiwać przez ubranie

3. Usunięcie osłony z igły (patrz rycina 4):

- Należy zdjąć osłonę igły dopiero wtedy, gdy pacjent jest przygotowany do wstrzyknięcia leku Uzpruvo
- Nie należy dotykać tłoka podczas zdejmowania osłonki igły
- Należy przytrzymać korpus ampułko-strzykawki jedną ręką i zdjąć osłonkę igły prostym ruchem (patrz rycina 4)
- Należy wyrzucić osłonkę igły do kosza. Nie należy ponownie zakładać osłonki
- Na końcu igły może pojawić się kropla płynu. Jest to normalne
- Nie dotykać igły ani igłą innych przedmiotów
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłonki z igły.

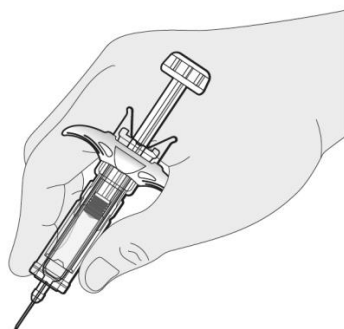


Rycina 4

4. Wstrzyknięcie dawki leku:

Należy chwycić strzykawkę

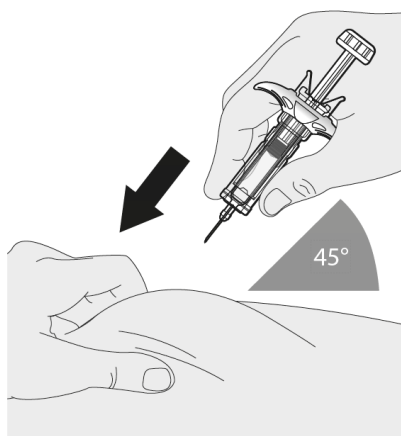
- Należy chwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym (patrz rycina 5)
- Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania instrukcji
- Nie należy nigdy pociągać za tłok



Rycina 5

Uchwycenie skóry i wbicie igły:

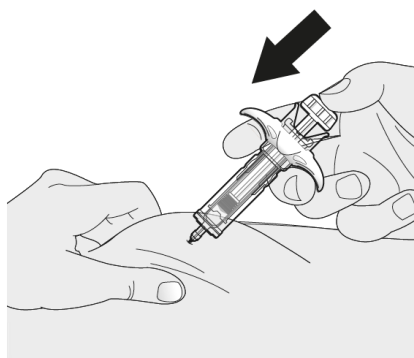
- Drugą ręką należy delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry. Mocno przytrzymać
- Szybkim, przypominającym strzałkę ruchem należy wbić igłę pod kątem około 45 stopni w uchwytany fałd skóry (patrz rycina 6)



Rycina 6

Wstrzyknięcie leku:

- Wstrzyknąć cały płyn, wciskając kciukiem tłok do końca, aż ampułko-strzykawka będzie pusta (patrz rycina 7).



Rycina 7

Wycofanie się igły:

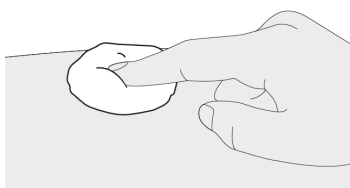
- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy nadal utrzymując nacisk na główkę tłoka, wyjąć igłę ze skóry i puścić skórę.
- Powoli zdjąć kciuk z główki tłoka. Tłok przesunie się wraz z palcem w górę i cofnie igłę do osłonki igły (patrz rycina 8)



Rycina 8

5. Po wstrzyknięciu:

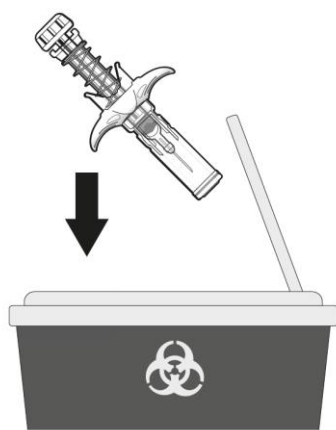
- Po zakończeniu wstrzyknięcia należy przycisnąć wacik lub gazik do skóry w miejscu wstrzyknięcia na kilka sekund (patrz rycina 9)
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne
- Nie pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Jeśli to konieczne, miejsce wstrzyknięcia można zakleić niewielkim plastrem



Rycina 9

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przekłucie, takim jak pojemnik na ostre odpady, natychmiast po użyciu, zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy wyrzucać (usuwać) zużytych strzykawek do śmieci domowych (patrz rycina 10)
- Chusteczki antyseptyczne, wacik lub gazik i opakowanie po strzykawce można wyrzucić do śmieci
- Nigdy nie należy używać ponownie strzykawki, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych



Rycina 10

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Uzpruvo, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce Ustekinumab

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek. Jeśli lek Uzpruvo będzie podawany dziecku, rodzic lub opiekun powinien uważnie zapoznać się z tymi informacjami.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo
3. Jak stosować lek Uzpruvo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Uzpruvo
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Uzpruvo i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo zawiera substancję czynną ustekinumab – przeciwciało monoklonalne. Przeciwciała monoklonalne są białkami, które rozpoznają i łączą się specyficznie z pewnymi białkami w organizmie człowieka.

Lek Uzpruvo należy do grupy leków nazywanych „immunosupresyjnymi”. Leki te osłabiają część układu odpornościowego.

W jakim celu stosuje się lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczycy plackowatej u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych.

Łuszczycyca plackowata

Łuszczycyca plackowata jest chorobą skóry powodującą stan zapalny skóry i paznokci. Lek Uzpruvo zmniejsza stan zapalny oraz inne objawy choroby.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dorosłych pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, którzy nie mogą stosować cyklosporyny, metotreksatu lub fototerapii, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Lek Uzpruvo jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku 6 lat i starszych z umiarkowaną do ciężkiej łuszczycą plackowatą, które nie mogą stosować fototerapii lub innych leków działających ogólnoustrojowo, lub u których takie leczenie nie jest skuteczne.

Łuszczycowe zapalenie stawów

Łuszczycowe zapalenie stawów to choroba zapalna stawów, zwykle związana z łuszczycą. Pacjenci z aktywnym łuszczycowym zapaleniem stawów są wcześniej leczeni innymi lekami. Dopiero gdy odpowiedź na to leczenie jest niewystarczająca, pacjent może otrzymać lek Uzpruvo w celu:

- zmniejszenia objawów choroby
- poprawy sprawności fizycznej
- spowolnienia postępu uszkodzenia stawów.

Choroba Crohna

Choroba Crohna jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z chorobą Crohna jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego jest zapalną chorobą jelit. Pacjent z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego jest najpierw leczony innymi lekami. Jeśli ich skuteczność jest niewystarczająca lub pacjent nie toleruje tych leków, może być podany lek Uzpruvo w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Uzpruvo

Kiedy nie stosować leku Uzpruvo

- **jeśli pacjent ma uczulenie na ustekinumab** lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- **jeśli pacjent ma czynne zakażenie**, które według lekarza jest istotne klinicznie.

W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą przed zastosowaniem leku Uzpruvo.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą. Lekarz oceni stan zdrowia pacjenta przed rozpoczęciem każdego leczenia. Pacjent powinien upewnić się, że przed rozpoczęciem każdego leczenia poinformował lekarza o wszystkich swoich dolegliwościach. Należy także powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent ostatnio przebywał w otoczeniu osoby, która mogła mieć gruźlicę. Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwegruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

Lek Uzpruvo może powodować ciężkie działania niepożądane, w tym reakcje alergiczne i zakażenia. Należy zwracać uwagę na pewne objawy w trakcie stosowania leku Uzpruvo. Pełna lista tych działań niepożądanych znajduje się w punkcie 4 „Ciężkie działania niepożądane”.

Przed rozpoczęciem stosowania leku Uzpruvo należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną** na lek Uzpruvo. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.

- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek Uzpruvo, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka.
- **jeśli pacjent był leczony z powodu łuszczycy innymi lekami biologicznymi (lek wytwarzany ze źródła biologicznego i zwykle podawany w postaci wstrzyknięcia)** - ryzyko wystąpienia nowotworu może być większe.
- **jeśli pacjent ma lub miał ostatnio zakażenie.**
- **jeśli pojawiają się nowe zmiany lub nastąpią zmiany** istniejących miejsc łuszczycowych lub na zdrowej skórze.
- **o stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczycowego zapalenia stawów** – takich jak inny lek immunosupresyjny lub fototerapia (leczenie za pomocą światła ultrafioletowego (UV)). Te terapie również mogą zmniejszać aktywność układu odpornościowego pacjenta. Jednoczesne stosowanie tych terapii z lekiem Uzpruvo nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek Uzpruvo wpływa na ten rodzaj terapii.
- **jeśli pacjent ma 65 lat i więcej** – istnieje większe prawdopodobieństwo zakażeń.

W razie wątpliwości, czy którakolwiek z powyższych sytuacji dotyczy pacjenta, przed zastosowaniem leku Uzpruvo należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczeń skórny lub zespół toczniopodobny. Należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpi czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka, czasami z ciemniejszą obwódką, w miejscach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych lub z bólami stawów.

Zawał serca i udar mózgu

W badaniu u pacjentów z łuszczycą leczonych ustekinumabem zaobserwowano zawał serca i udar mózgu. Lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał czynniki ryzyka chorób serca i udaru, aby zapewnić ich odpowiednie leczenie. Należy niezwłocznie zwrócić się do lekarza, jeśli wystąpi ból w klatce piersiowej, osłabienie lub nieprawidłowe odczuwanie po jednej stronie ciała, opadnięcie twarzy, zaburzenia mowy lub widzenia.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania leku Uzpruvo dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, dzieciom w wieku poniżej 2 lat z chorobą Crohna ani dzieciom w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek Uzpruvo a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

- wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.
- zastosowanym ostatnio lub planowanym szczepieniu. Podczas stosowania leku Uzpruvo nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem Uzpruvo, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę, w tym szczepionki żywe, takie jak szczepionka BCG (stosowana w zapobieganiu gruźlicy). Nie zaleca się podawania żywych szczepionek dziecku w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na ustekinumab w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku Uzpruvo w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku Uzpruvo oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku Uzpruvo.
- Ustekinumab może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku Uzpruvo w czasie ciąży, zanim dziecko otrzyma jakąkolwiek szczepionkę. Żywe szczepionki, takie jak szczepionka BCG (stosowana w celu zapobiegania gruźlicy) nie są zalecane dla dziecka w ciągu pierwszych dwunastu miesięcy po urodzeniu, jeśli pacjentka otrzymywała lek Uzpruvo w czasie ciąży, chyba że lekarz dziecka zaleci inaczej.
- Ustekinumab może przenikać do mleka ludzkiego w bardzo małych ilościach. Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza. Lekarz wspólnie z pacjentką zdecyduje, czy pacjentka powinna karmić piersią, czy stosować lek Uzpruvo. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ustekinumab nie ma wpływu lub ma nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Uzpruvo zawiera polisorbát 80

Ten lek zawiera 0,04 mg polisorbátu 80 w każdym mililitrze. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza o wszelkich znanych alergiach.

3. Jak stosować lek Uzpruvo

Lek Uzpruvo jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu chorób, na które stosuje się lek Uzpruvo.

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku Uzpruvo należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku Uzpruvo jest odpowiednia dla pacjenta i jak długo ma on przyjmować lek.

Dorośli w wieku od 18 lat

Łuszczycą lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku Uzpruvo wynosi 45 mg. Pacjenci o masie ciała większej niż 100 kg mogą rozpocząć stosowanie od dawki 90 mg zamiast dawki 45 mg.
- Następna dawka podawana jest po okresie 4 tygodni od dawki początkowej, kolejne co 12 tygodni. Kolejne dawki są zwykle takie same jak dawka początkowa.

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

- Pierwsza dawka leku Uzpruvo, wynosząca około 6 mg/kg będzie podawana przez lekarza w kroplówce do żyły ramienia (wlew dożylny). Następna dawkę 90 mg leku Uzpruvo pacjent otrzyma we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne) po 8 tygodniach po infuzji dożylnej, a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczyca

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Uzpruvo, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Dostępna jest fiolka leku o mocy 45 mg dla dzieci, które powinny otrzymać dawkę mniejszą niż 45 mg.
- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Uzpruvo wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylniej infuzji na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Lek zostanie podany przez lekarza w postaci kroplówki dożylniej (wlew dożylny). Po podaniu dawki początkowej lekarz ustali kolejną dawkę na podstawie powierzchni ciała pacjenta. Pacjent otrzyma tę dawkę leku Uzpruvo po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie).

U niektórych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu podskórnym, lek Uzpruvo może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje, kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Dzieci i młodzież o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Podczas leczenia, pierwsza dawka leku Uzpruvo, około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego, w kroplówce do ramienia (infuzji dożylniej). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku Uzpruvo, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej dawce wstrzykniętej podskórnie, lek Uzpruvo w dawce 90 mg może być podawany co 8 tygodni lub co 4 tygodnie. Lekarz prowadzący zdecyduje kiedy pacjent powinien otrzymać następną dawkę.

Jak należy podawać lek Uzpruvo

- Lek Uzpruvo jest podawany w postaci wstrzyknięcia pod powierzchnię skóry (podskórnie). Na początku leczenia lek Uzpruvo może być podawany przez lekarza lub pielęgniarkę.
- Jednakże lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony, w jaki sposób wykonywać wstrzyknięcia leku Uzpruvo.
- W celu uzyskania szczegółowych informacji na temat sposobu wstrzykiwania leku Uzpruvo, patrz „Instrukcje dotyczące podawania leku” na końcu tej ulotki.
- Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących samodzielnego podawania leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Uzpruvo

Jeżeli pacjent wstrzyknął lub została mu podana zbyt duża dawka leku Uzpruvo, powinien natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy zawsze mieć przy sobie opakowanie zewnętrzne leku, nawet jeśli jest ono puste.

Pominięcie zastosowania leku Uzpruvo

W przypadku pominięcia dawki leku należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo

Przerwanie stosowania leku Uzpruvo nie jest niebezpieczne. Jednakże w przypadku przerwania stosowania leku objawy mogą powrócić.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

U niektórych pacjentów mogą wystąpić ciężkie objawy niepożądane wymagające natychmiastowego leczenia.

Reakcje alergiczne – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub pogotowiem ratunkowym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

W rzadkich przypadkach u pacjentów otrzymujących ustekinumab zgłaszano alergiczne reakcje płucne i zapalenie płuc. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli wystąpią objawy, takie jak: kaszel, duszność i gorączka.

Jeśli u pacjenta wystąpi ciężka reakcja alergiczna, lekarz prowadzący może zdecydować, że nie należy ponownie rozpoczynać stosowania leku Uzpruvo.

Zakażenia – mogą wymagać natychmiastowego leczenia. Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym, jeśli zauważy się którykolwiek z następujących objawów.

- Zakażenia nosa lub gardła oraz przeziębienie występują często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób)
- Zakażenia dolnych dróg oddechowych występują niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Zapalenie tkanki podskórnej występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)
- Półpasiec (rodzaj bolesnej wysypki z pęcherzami) występuje niezbyt często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób)

Lek Uzpruvo może osłabiać zdolność zwalczania zakażeń. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą obejmować zakażenia wywołane przez wirusy, grzyby, bakterie (w tym gruźlicę) lub pasożyty, w tym zakażenia występujące głównie u osób z osłabionym układem odpornościowym (zakażenia oportunistyczne). U pacjentów otrzymujących leczenie ustekinumabem zgłaszano oportunistyczne zakażenia mózgu (zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych), płuc i oka.

Należy zwracać uwagę na objawy zakażenia podczas stosowania leku Uzpruvo. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ciepła, zaczerwieniona i bolesna skóra lub bolesna wysypka na skórze z pęcherzami

- uczucie pieczenia w czasie oddawania moczu
- biegunka
- zaburzenia widzenia lub utrata wzroku
- ból głowy, sztywność karku, wrażliwość na światło, nudności lub dezorientacja.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, pólpaśca lub zakażeń oportunistycznych, które mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiekolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu leku Uzpruvo do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

Złuszczenie skóry – zwiększone zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała mogą być objawami łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry, które są ciężkimi zmianami skórными. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów, należy natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

- biegunka
- nudności
- wymioty
- uczucie zmęczenia
- zawroty głowy
- ból głowy
- świąd
- ból pleców, mięśni lub stawów
- ból gardła
- zaczerwienienie i ból w miejscu wstrzyknięcia
- zakażenie zatok

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

- zakażenia zęba
- drożdżakowe zakażenie pochwy
- depresja
- uczucie zatkania lub niedrożność nosa
- krwawienia, zasinienie, stwardnienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia
- osłabienie
- opadanie powieki i mięśni po jednej stronie twarzy (porażenie nerwu twarzowego lub porażenie „Bell’a”), które jest zwykle przemijające
- zmiana obrazu łuszczycy z zaczerwienieniem oraz nowe drobne, żółte lub białe pęcherze na skórze, czasami z towarzyszącą gorączką (łuszczycy krostkowa)
- złuszczenie skóry
- trądzik

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 osób):

- zaczerwienienie i złuszczenie skóry na dużej powierzchni ciała, które może swędzieć lub boleć (złuszczone zapalenie skóry). Podobne objawy mogą czasem pojawić się jako naturalne zmiany rodzaju objawów łuszczycy (łuszczycy erytrodermalna)
- zapalenie małych naczyń krwionośnych, które może prowadzić do wysypki skórnej z małymi, czerwonymi lub fioletowymi guzkami, gorączki lub bólu stawów (zapalenie naczyń)

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

- pęcherze na skórze, które mogą być czerwone, swędzące i bolesne (pemfigoid pęcherzowy)
- toczень skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, łuszcząca się wysypka na obszarach skóry narażonych na działanie promieni słonecznych, ewentualnie z bólami stawów)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Uzpruvo

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułko-strzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Przed podaniem lek Uzpruvo powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny).
- W razie potrzeby, poszczególne ampułko-strzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. Po wyjęciu z lodówki należy zanotować datę usunięcia w odpowiednim miejscu na opakowaniu zewnętrznym. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy strzykawka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułko-strzykawek z lekiem Uzpruvo nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

- Po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie oraz pudełku po: „EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Jeżeli płyn zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie”).
- Jeżeli pacjent wie lub podejrzewa, że lek został poddany działaniu ekstremalnych temperatur (przypadkowemu zamrożeniu lub przegrzaniu).
- Jeżeli opakowanie z lekiem zostało energicznie wstrząśnięte.

Lek Uzpruvo jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w strzykawkach należy wyrzucić. Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Uzpruvo

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny monochlorowodorek, polisorbat 80 (E433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Uzpruvo i co zawiera opakowanie

Uzpruvo jest przezroczystym, bezbarwnym do lekko żółtego roztworem do wstrzykiwań, praktycznie niezawierającym widocznych cząstek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym 1 lub 2 pojedyncze dawki leku w szklanej ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułko-strzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

Wytwórcy

Alvotech Hf
Sæmundargata 15-19
Reykjavik, 102
Islandia

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2–18
61118 Bad Vilbel
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België/Belgique/Belgien

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

България

STADA Bulgaria EOOD
Тел.: +359 29624626

Česká republika

STADA PHARMA CZ s.r.o.
Tel: +420 257888111

Danmark

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Deutschland

STADAPHARM GmbH
Tel: +49 61016030

Eesti

UAB „STADA Baltics“
Tel: +372 53072153

Ελλάδα

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry
Τηλ: +30 2108161802

España

Laboratorio STADA, S.L.
Tel: +34 934738889

France

EG LABO - Laboratoires EuroGenerics
Tél: +33 146948686

Hrvatska

STADA d.o.o.
Tel: +385 13764111

Lietuva

UAB „STADA Baltics“
Tel: +370 52603926

Luxembourg/Luxemburg

EG (Eurogenerics) NV
Tél/Tel: +32 24797878

Magyarország

STADA Hungary Kft
Tel.: +36 18009747

Malta

STADA Arzneimittel AG
Tel: +49 61016030

Nederland

Centrafarm B.V.
Tel.: +31 765081000

Norge

STADA Nordic ApS
Tlf: +45 44859999

Österreich

STADA Arzneimittel GmbH
Tel: +43 136785850

Polska

STADA Pharm Sp. z o.o.
Tel: +48 227377920

Portugal

Stada, Lda.
Tel: +351 211209870

România

STADA M&D SRL
Tel: +40 213160640

Ireland

Clonmel Healthcare Ltd.

Tel: +353 526177777

Ísland

STADA Arzneimittel AG

Sími: +49 61016030

Italia

EG SpA

Tel: +39 028310371

Κύπρος

DEMO S.A. Pharmaceutical Industry

Τηλ: +30 2108161802

Latvija

UAB „STADA Baltics“

Tel: +371 28016404

Slovenija

Stada d.o.o.

Tel: +386 15896710

Slovenská republika

STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.

Tel: +421 252621933

Suomi/Finland

STADA Nordic ApS, Suomen sivuliike

Puh/Tel: +358 207416888

Sverige

STADA Nordic ApS

Tel: +45 44859999

Data ostatniej aktualizacji ulotki:**Inne źródła informacji**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Szczegółowe informacje o tym leku, w tym film dotyczący stosowania ampułko-strzykawki, można uzyskać po zeskanowaniu smartfonem kodu QR znajdującego się poniżej lub opakowania zewnętrznego. Te same informacje są również dostępne pod następującym adresem URL:

uzpruvopatients.com

Należy dołączyć kod QR

Instrukcje dotyczące podawania leku

INSTRUKCJA UŻYTKOWANIA

Uzpruvo 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce ustekinumab do stosowania podskórnego

Przed zastosowaniem leku Uzpruvo roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce należy uważnie przeczytać niniejszą instrukcję użycia.

W początkowym okresie leczenia pacjentowi podczas pierwszego wstrzyknięcia pomoże fachowy personel medyczny. Jednak, w porozumieniu z pacjentem, lekarz może zdecydować, że pacjent będzie samodzielnie dokonywał wstrzyknięć leku Uzpruvo. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie do sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku Uzpruvo. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

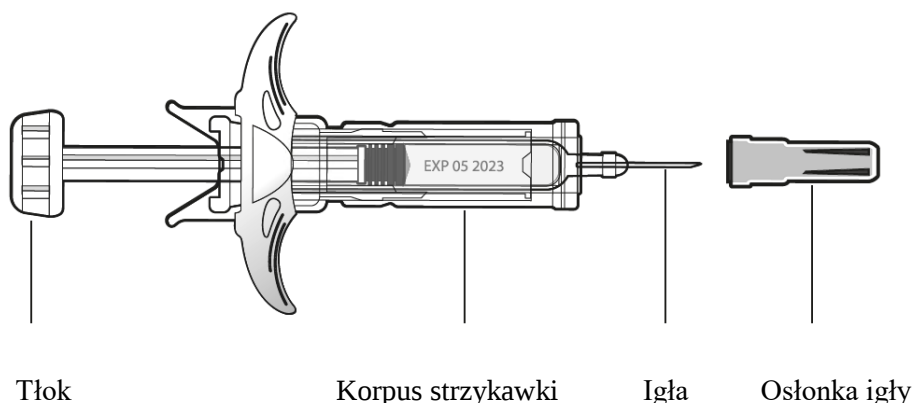
Ważna informacja:

- Wyłącznie do stosowania podskórnego
- Nie należy mieszać leku Uzpruvo z innymi płynami do wstrzykiwań
- Nie należy wstrząsać ampulko-strzykawkami zawierającymi lek Uzpruvo. Energiczne wstrząsanie może spowodować uszkodzenie leku. Nie należy stosować leku w przypadku, gdy został on silnie wstrząśnięty. Należy zastosować nową ampulko-strzykawkę.

Należy sprawdzić ampulko-strzykawkę (ampulko-strzykawkę), aby upewnić się:

- czy liczba ampulko-strzykawek i ich zawartość jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jedną ampulko-strzykawkę zawierającą 90 mg leku Uzpruvo
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy nie minął termin ważności leku
- czy ampulko-strzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampulko-strzykawce jest przezroczysty, bezbarwny do lekko żółtego i praktycznie wolny od widocznych cząstek
- czy roztwór w ampulko-strzykawce nie uległ zamrożeniu.
- Przed podaniem produkt leczniczy Uzpruvo powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny).

Rycina 1 pokazuje, jak wygląda ampulko-strzykawka z lekiem Uzpruvo.



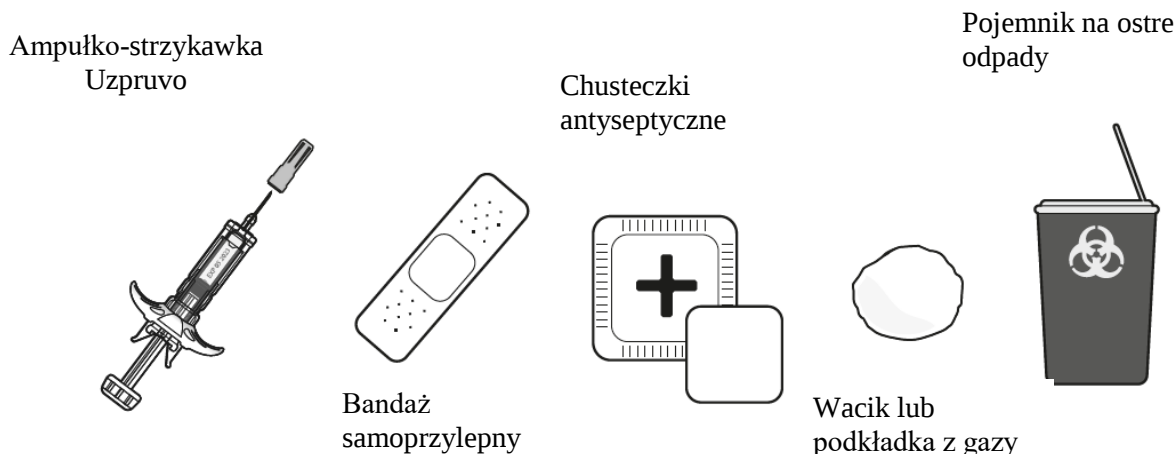
Rycina 1

1. Przygotowanie materiałów

Należy zgromadzić materiały potrzebne do przygotowania i wykonania wstrzyknięcia. Potrzebne będą:

- Chusteczki antyseptyczne
- Waciki lub gaziki
- Bandaż samoprzylepny
- Przepisana dawka leku Uzpruvo (patrz rycina 1)
- Odporny na przekłucie pojemnik na ostre odpady (brak w zestawie). Patrz rycina 2

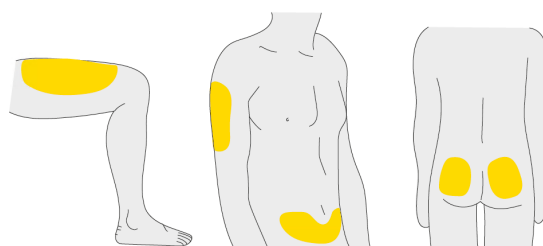
Należy zgromadzić i rozłożyć na oczyszczonej powierzchni wszystkie potrzebne przedmioty.



Rycina 2

2. Wybranie i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku:

- Lek Uzpruvo podaje się we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie)
- Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia leku. Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda, lub okolica brzuszna (brzuch) co najmniej 5 cm od pępka
- Jeżeli wstrzyknięcie będzie wykonywać inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia lub pośladki
- Każde wstrzyknięcie należy podawać w inne miejsce. Nie należy wstrzykiwać w obszar skóry, który jest delikatny, zasiniony, czerwony lub twardy



Obszary zaznaczone na żółto są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

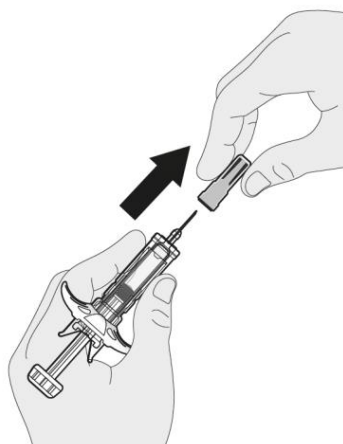
Rycina 3

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce mydłem i ciepłą wodą
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- Nie należy dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia. Przed wstrzyknięciem należy odczekać, aż skóra wyschnie
- Nie należy wachlować ani dmuchać na czysty obszar
- Nie należy wstrzykiwać przez ubranie

3. Usunięcie osłony z igły (patrz rycina 4):

- Należy zdjąć osłonę igły dopiero wtedy, gdy pacjent jest przygotowany do wstrzyknięcia leku Uzpruvo
- Nie należy dotykać tłoka podczas zdejmowania osłonki igły
- Należy przytrzymać korpus ampułko-strzykawki jedną ręką i zdjąć osłonkę igły prostym ruchem (patrz rycina 4)
- Należy wyrzucić osłonkę igły do kosza. Nie należy ponownie zakładać osłonki
- Na końcu igły może pojawić się kropla płynu. Jest to normalne
- Nie dotykać igły ani igłą innych przedmiotów
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłonki z igły

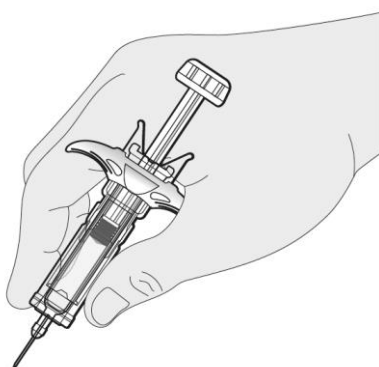


Rycina 4

4. Wstrzyknięcie dawki leku:

Należy chwycić strzykawkę

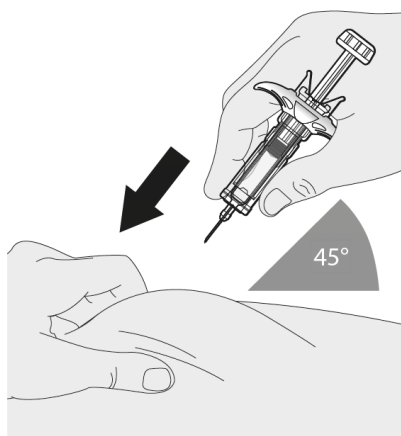
- Należy chwycić ampułko-strzykawkę jedną ręką pomiędzy kciukiem a palcem wskazującym (patrz rycina 5)
- Nie używać ampułko-strzykawki, jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy, należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą w celu uzyskania instrukcji
- Nie należy nigdy pociągać za tłok



Rycina 5

Uchwycenie skóry i wbicie igły:

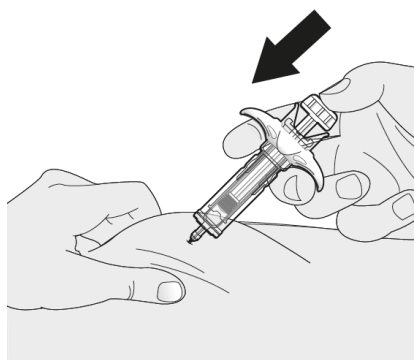
- Drugą ręką należy delikatnie uchwycić oczyszczony obszar skóry. Mocno przytrzymać
- Szybkim, przypominającym strzałkę ruchem należy wbić igłę pod kątem około 45 stopni w uchwyczony fałd skóry (patrz rycina 6)



Rycina 6

Wstrzyknięcie leku:

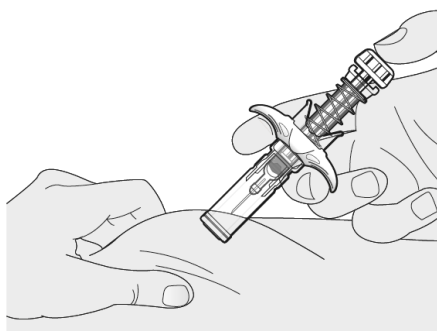
- Wstrzyknąć cały płyn, wciskając kciukiem tłok do końca, aż ampułko-strzykawka będzie pusta (patrz rycina 7)



Rycina 7

Wycofanie się igły:

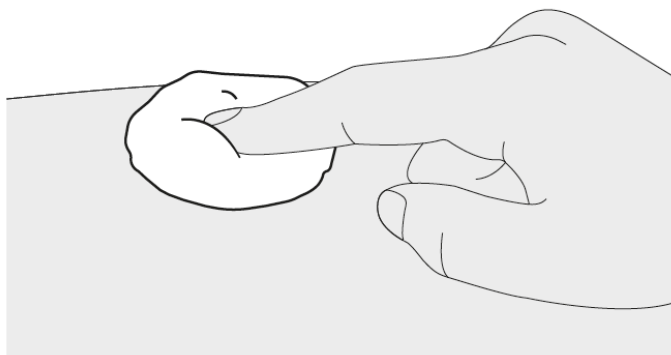
- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy nadal utrzymując nacisk na główkę tłoka, wyjąć igłę ze skóry i puścić skórę.
- Powoli zdjąć kciuk z główki tłoka. Tłok przesunie się wraz z palcem w górę i cofnie igłę do osłonki igły (patrz rycina 8)



Rycina 8

5. Po wstrzyknięciu:

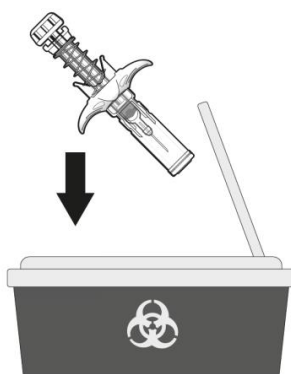
- Po zakończeniu wstrzyknięcia należy przycisnąć wacik lub gazik do skóry w miejscu wstrzyknięcia na kilka sekund (patrz rycina 9)
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne
- Nie pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia
- Jeśli to konieczne, miejsce wstrzyknięcia można zakleić niewielkim plastrem



Rycina 9

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przekłucie, takim jak pojemnik na ostre odpady, natychmiast po użyciu, zgodnie z lokalnymi przepisami. Nie należy wyrzucać (usuwać) zużytych strzykawek do śmieci domowych (patrz rycina 10)
- Chusteczki antyseptyczne, wacik lub gazik i opakowanie po strzykawce można wyrzucić do śmieci
- Nigdy nie należy używać ponownie strzykawki, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych



Rycina 10