

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

WEZENLA, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 10,4 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna u osób dorosłych

Produkt leczniczy WEZENLA 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 WEZENLA 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy WEZENLA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna. Produkt leczniczy WEZENLA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w celu podania dożylniej dawki rozpoczynającej leczenie.

Dawkowanie

Choroba Crohna

Leczenie produktem leczniczym WEZENLA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylniej dawki wyliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego WEZENLA 130 mg zgodnie z tabelą 1 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

Tabela 1. Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego WEZENLA

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka^a	Liczba fiolek produktu leczniczego 130 mg
≤ 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 ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego WEZENLA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu.

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 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 dożylniej 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 WEZENLA 130 mg zgodnie z tabelą 2.

Tabela 2. Początkowe dożylne dawkowanie produktu leczniczego WEZENLA.

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
$\geq 1,25$	325 mg	65 ml	3 fiołki

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

Leczenie produktem WEZENLA należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylniej obliczonej na podstawie masy ciała. Roztwór do infuzji należy przygotować wykorzystując odpowiednią liczbę fiolek produktu leczniczego WEZENLA 130 mg zgodnie z tabelą 2 (przygotowanie roztworu - patrz punkt 6.6).

Tabela 3. Początkowa dożylna dawka produktu leczniczego WEZENLA

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka ^a	Liczba fiolek produktu leczniczego 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 dożylniej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 ChPL produktu leczniczego WEZENLA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy WEZENLA 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go 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, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (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 WEZENLA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym WEZENLA należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego WEZENLA nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego WEZENLA należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego WEZENLA u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy WEZENLA, 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 WEZENLA 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 ustekinumabu u tych pacjentów.

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

Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

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 WEZENLA (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych stwierdzano 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 wdrożyć odpowiednie leczenie i przerwać podawanie ustekinumabu.

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 produktem leczniczym WEZENLA 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 WEZENLA. 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 terapia produktem leczniczym WEZENLA powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna 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 WEZENLA mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym WEZENLA nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwteżcowe (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. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA, 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 określić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ 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 WEZENLA zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w dawce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. Jednak produkt leczniczy WEZENLA jest rozcieńczany w 9 mg/ml (0,9%) roztworze chlorku sodu do infuzji. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy WEZENLA zawiera 10,4 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żywych szczepionek jednocześnie z produktem leczniczym WEZENLA.

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 3. fazy, 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 1. fazy 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 noworodka.

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 WEZENLA 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 WEZENLA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego WEZENLA 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

Produkt WEZENLA 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 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 6 710 pacjentów (4 135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1 749 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 (4 577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3 648 pacjentów). 2 194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1 148 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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), 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: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyt często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczące zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczень rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: 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 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat 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 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6 710 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 roku 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 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji u 6 710 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 roku w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat 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 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat obserwacji). Stosunek liczby pacjentów z rakiem skóry podstawnokomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kłoczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

W badaniach dożylniej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylniej. W tych badaniach 2,2% z 785 pacjentów otrzymujących placebo i 1,9% z 790 pacjentów leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłaszało działania niepożądane występujące podczas lub w ciągu godziny od infuzji. W badaniu dotyczącym choroby Crohna u dzieci i młodzieży wystąpiła jedna 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 240 tygodni, a 101 pacjentów w badaniu fazy 3. obserwowano przez okres do 68 tygodni. Zasadniczo profil bezpieczeństwa 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.

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , 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-12R β 1 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-12R β 1 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.

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 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 stężeń stwierdzone podczas fazy podtrzymującej leczenia utrzymywały się na ogół do tygodnia 252.

Immunizacja

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 dożylną 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 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędnym 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 (patrz 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 początkowa 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-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 indukcyjnych 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 WEZENLA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce lub we wstrzykiwaczu).

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-TNFα	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 $p < 0,05$

^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. 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. Pierwszorzędowym 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 indukcji 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.

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. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

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 tygodni 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 WEZENLA 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 dożylnie leczenie indukcyjne, 97 (96,0%) przeszło do okresu podtrzymującego, z czego u 85 uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Tabela 6 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 7. 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 ≥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 ≥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 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 µg/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 stosowani 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 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zalecanej dożyłnej dawki indukującej leczenie, mediana maksymalnego stężenia ustekinumabu w surowicy, badanego w 1 godzinę po infuzji, wynosiła 126,1 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna.

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 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.

Liniiowość 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 podawanego dożylnie ustekinumabu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów z chorobą Crohna 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), deksklorofen (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 disodowa sól dwuwodna
L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
L-metionina
Polisorbat 80 (E 433)
Sacharoza
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produkt leczniczy WEZENLA należy rozcieńczać w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%). Produktu leczniczego WEZENLA nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.

6.3 Okres ważności

3 lata

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność, która po rozcieńczeniu w zakresie od 0,86 mg/ml do 2,60 mg/ml wynosi 35 dni w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 72 godziny w temperaturze pokojowej do 30°C. Nie należy ponownie umieszczać rozcieńczonego roztworu do infuzji w lodówce po przechowywaniu w temperaturze pokojowej. Rozcieńczony roztwór należy przechowywać chroniąc przed światłem. Podczas przygotowywania i podawania rozcieńczony roztwór może być narażony na działanie światła przez okres do 24 godzin.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie on zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zazwyczaj nie powinny one przekraczać 8 godzin w temperaturze do 25°C, chyba że rozcieńczenie zostało wykonane w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiołkę 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 fiołce ze szkła typu I o pojemności 30 ml, zamkniętej zatyczką z elastomeru.

Produkt leczniczy WEZENLA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiołkę.

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

Fiołki z roztworem produktu leczniczego WEZENLA nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząstki.

Rozcieńczanie

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

1. W przypadku dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg dawkę i liczbę potrzebnych fiołek produktu leczniczego WEZENLA 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 fiołek produktu WEZENLA na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) (patrz punkt 4.2, tabela 2). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego WEZENLA zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego WEZENLA (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiołkę produktu leczniczego WEZENLA, dla 2 fiołek usunąć 52 ml, dla 3 fiołek usunąć 78 ml, dla 4 fiołek usunąć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego WEZENLA 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 produktu WEZENLA wyliczana jest na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) i jest podawana w postaci pojedynczej dawki dożylniej (*iv.*). Należy pobrać, a następnie wyrzucić objętość roztworu cjlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml równą objętości produktu WEZENLA, która ma zostać dodana. Należy pobrać odpowiednią objętość produktu WEZENLA z każdej potrzebnej fiolki 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 cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
6. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
7. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny filtr o małym stopniu wiązania białek filtr (wielkość porów 0,2 mikrometra).
8. Każda fiolka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/004

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024

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

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań
WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

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

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

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

WEZENLA, 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 IgG1κ, wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

Roztwór do wstrzykiwań.

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań.

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy WEZENLA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) (patrz punkt 5.1).

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA 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.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego WEZENLA jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnie, 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 wynosi 90 mg podawana podskórnie, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, produkt 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)

Zalecany dawkowaniem produktu leczniczego WEZENLA 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 ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat.

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

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

Tabela 1. Zalecana dawka produktu leczniczego WEZENLA u dzieci i młodzieży

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Aby wyliczyć objętość do wstrzyknięcia (ml) dla pacjentów o masie ciała < 60 kg, należy użyć następującego wzoru: masa ciała (kg) $\times$ 0,0083 (ml/kg) lub patrz tabela 2. Wyliczoną objętość należy zaokrąglić do najbliższej wartości 0,01 ml i podać za pomocą strzykawki z podziałką co 1 ml. Dostępna jest fiolka zawierająca 45 mg dla dzieci i młodzieży, u których konieczne jest podanie dawki mniejszej niż 45 mg.

Tabela 2. Objętości produktu leczniczego WEZENLA do wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży z łuszczycą o masie ciała < 60 kg

Masa ciała w czasie podawania (kg)	Dawka (mg)	Objętość do 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
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

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

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego WEZENLA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od 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 dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

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

W chorobie Crohna, 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 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 WEZENLA podaje się dożylnie. Dawkowanie dożylnie, patrz punkt 4.2 ChPL produktu WEZENLA 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 podskórną, 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 strzykawkę z przedziałką 1 ml.

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

Zakres BSA (m²) 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 fiołka
0,62 do < 0,95	45 mg	0,5	1 fiołka*
0,95 do < 1,25	63mg	0,7	2 fiołki
>1,25	90 mg	1,0	2 fiołki*

* Wymaganą dawkę można podać przy użyciu ampułkostrzykawkki zamiast fiołki 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 produktu WEZENLA 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 8 tygodni, u których nastąpiła utrata odpowiedzi i którzy mają małe stężenie minimalne ustekinumabu (>1,4 mcg/ml oznaczone zwalidowaną metodą ECLIA lub ELISA lub porównywalnym testem) mogą odnieść korzyści ze skrócenia odstępu między dawkami do co 4 tygodni, 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 mcg/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 WEZENLA można kontynuować stosowanie leków immunomodulujących, związków 5-aminosalicylanowych (5-ASA), antybiotyków i (lub) kortykosteroidów. U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie produktem WEZENLA, można zmniejszyć dawkę tych leków lub je odstawić zgodnie ze standardem leczenia.

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

Sposób podawania

Produkt leczniczy WEZENLA 45 mg fiołki lub 45 mg i 90 mg ampułko-strzykawkki 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 WEZENLA. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjenci lub ich opiekunowie powinni zostać poinformowani o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego WEZENLA, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące stosowania 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, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (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 WEZENLA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym WEZENLA należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego WEZENLA nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego WEZENLA należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego WEZENLA u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy WEZENLA, 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 WEZENLA 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 ustekinumabu u tych pacjentów.

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

Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

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 WEZENLA (patrz punkt 4.8).

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 produktem leczniczym WEZENLA 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 WEZENLA. 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 terapia produktem leczniczym WEZENLA powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna 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 WEZENLA mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym WEZENLA nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwko tężcowi (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. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórno-tocznego 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 określić, czy reagują oni inaczej niż młodszy

pacjenci. Ponieważ 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 WEZENLA zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, 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 WEZENLA.

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 3. fazy, 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-TNFα u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNFα i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania 1. fazy 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 noworodka.

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 WEZENLA 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 WEZENLA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego WEZENLA 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

Produkt WEZENLA 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 6 710 pacjentów (4 135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1 749 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 (4 577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3 648 pacjentów). 2 194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1 148 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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), 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: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: 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: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyt często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyt często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyt często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczące zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyst często: 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 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat 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 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6 710 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 roku 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 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji u 6 710 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 roku w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość

występowania 0,50 na 100 pacjento-lat 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 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat 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 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.

WEZENLA jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne 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.

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 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.

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, jak i szczepionki przeciwężcowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczyką nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciwpneumokokowych i przeciwężcowych, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 1 996 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 łuszczycą (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 1 230 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. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*, *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

	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
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 fizykalnych 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 poprawą parametrów oceny choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędnym 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 z $\geq 3\%$ 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 z $\geq 3\%$ 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 z $\geq 3\%$ 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 $p = \text{NS}$

^d Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA łuszczycowym 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 dawek 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. Poprawę 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, 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 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 1 409 (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 $\geq$ 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 produktu leczniczego WEZENLA, 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 (patrz 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-TNF α

** 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 9).

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)
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-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 podskórną 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. Pierwszorzędowym 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 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 indukacji 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.

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 Crohn'a. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

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

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 oceniono 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 CLDQU (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), zmianę od początku badania całkowitego wyniku w skali PedsQL (ang. *Pediatric 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 10).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności leczenia przez 52 tygodnia od pierwszej 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 10).

Tabela 10. 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%)

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 (%)
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 $\geq$ 12, PGA $\geq$ 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.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowymi 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 11).

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 11).

Tabela 11. Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych 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 analizie pośredniej wieloośrodkowego badania fazy 3. (UNITI-Jr) u 101 dzieci i młodzieży w wieku od lat i 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 WEZENLA roztwór do wstrzykiwań (fiolka) i roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawkach), podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

Wyniki skuteczności

Pierwszorzędowym 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 dożylnie leczenie indukcyjne, 97 (96,0%) przeszło do okresu podtrzymującego, z czego u 85 uzyskano odpowiedź na leczenie indukcyjne.

Tabela 12 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

Tabela 12. 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 tygodniem M-44.

† Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie wyniku PCDAI o ≥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 ≥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 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 µg/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/ml 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu potrzebnego 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

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 łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna 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.

Liniowość 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 po podaniu dożylniej dawki $\sim 6 \text{ mg/kg}$, 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. 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 $> 100 \text{ kg}$ była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq 100 \text{ kg}$. Mediana wartości V/F u pacjentów o masie ciała $> 100 \text{ kg}$ była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała $\leq 100 \text{ kg}$. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała ($> 100 \text{ kg}$) przyjmujących lek w dawce 90 mg była porównywalna z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała ($\leq 100 \text{ kg}$) 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, 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.

Szczególne grupy pacjentów

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

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

U pacjentów z chorobą Crohna 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.

Biodostępność ustekinumabu po podaniu za pomocą strzykawki lub wstrzykiwacza była porównywalna.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

Wpływ IL 12 lub IL 23 na regulację aktywności enzymów CYP450 oceniano 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 enzymów cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z czynną 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), dekstrometorfan (substrat CYP2D6) i 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 od 2 lat i masie ciała co najmniej 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

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
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

WEZENLA 45 mg roztwór do wstrzykiwań

3 lata

WEZENLA 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata

WEZENLA 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

3 lata

Poszczególne ampułko-strzykawki lub fiolki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki lub fiolki z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy strzykawka lub fiolka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić strzykawkę lub fiolkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

Po pobraniu do jednorazowej strzykawki wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C. Nie umieszczać ponownie w lodówce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.

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 lub fiolki można przechowywać w temperaturze pokojowej do 30°C (patrz punkt 6.3).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

0,5 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 2 ml, zamkniętej zatyczką z elastomeru.

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłoną igły. Ampułko-strzykawka wyposażona jest w automatyczne zabezpieczenie igły.

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłoną igły. Ampułko-strzykawka wyposażona jest w automatyczne zabezpieczenie igły.

Produkt leczniczy WEZENLA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę leku lub w opakowaniu zawierającym 1 ampułko-strzykawkę.

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

Nie należy wstrząsać fiolki ani ampułkostrzykawki. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząsteczki. Przed podaniem produktu leczniczego WEZENLA powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy WEZENLA nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się w fiolce lub strzykawce. Produkt leczniczy WEZENLA występuje w postaci jałowego roztworu w przeznaczonej do jednorazowego użycia fiolce lub do jednorazowego użycia ampułko-strzykawce. Nie wolno ponownie używać strzykawki, igły ani fiolki. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Podczas korzystania z fiolki jednodawkowej zaleca się stosowanie strzykawki 1 ml z igłą 27 Gauge (13 mm).

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań

EU/1/24/1823/001

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/24/1823/002

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce

EU/1/24/1823/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024

**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

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, wytworzonym w linii komórkowej jajnika chomika chińskiego z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Ten produkt leczniczy zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań (ConfiPen).

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

Roztwór do wstrzykiwań (ConfiPen).

Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Wartość pH roztworu wynosi około 6,0, a osmolalność około 280 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy WEZENLA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczycy plackowatej u osób dorosłych, bez odpowiedzi na leczenie lub występują

przeciwwskazania, lub występuje nietolerancja na inne terapie ogólnoustrojowe obejmujące leczenie cyklosporyną, metotreksatem (MTX) lub metodą PUVA (psoralen i ultrafiolet A) (patrz punkt 5.1).

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

Produkt leczniczy WEZENLA 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

Produkt leczniczy WEZENLA 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 .

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Dawkowanie

Łuszczyca plackowata

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego WEZENLA 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 wynosi 90 mg podawana podskórną, następnie dawka 90 mg po 4 tygodniach, a potem co 12 tygodni. Udowodniono, że u tych pacjentów, produkt podany w dawce 45 mg również wykazuje skuteczność. Jednakże w przypadku dawki 90 mg skuteczność była większa (patrz punkt 5.1, tabela 2).

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Zalecanym dawkowaniem produktu leczniczego WEZENLA jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórną, 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 ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego WEZENLA u dzieci z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat oraz u dzieci i młodzieży z łuszczycowym zapaleniem stawów w wieku poniżej 18 lat. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży. Dawkowanie i sposób podawania u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat z łuszczycą, patrz punkt 4.2 ChPL produktu leczniczego WEZENLA roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Choroba Crohna

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

Pierwszą dawkę podskórną produktu leczniczego WEZENLA 90 mg należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Następnie zaleca się dawkowanie co 12 tygodni.

Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią po 8 tygodniach od 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 dożylniej dawki indukującej lub po 16 tygodniach od zmiany na dawkowanie podtrzymujące co 8 tygodni.

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

W chorobie Crohna, 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 ustekinumabu w tych populacjach pacjentów. Brak zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Dane nie są dostępne. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie zaleca się jego stosowania u dzieci i młodzieży. Dawkowanie i sposób podawania u dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat z chorobą Crohna, patrz punkt 4.2 ChPL produktu WEZENLA w postaci koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji i w ampułko-strzykawce.

Sposób podawania

Produkt leczniczy WEZENLA 45 mg i 90 mg we wstrzykiwaczu podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszcycą.

Za zgodą lekarza oraz po odpowiednim przeszkoleniu w zakresie techniki podskórnego wstrzykiwania leku, pacjenci lub ich opiekunowie mogą wstrzykiwać produkt leczniczy WEZENLA. Jednak lekarz powinien zapewnić odpowiednią kontrolę pacjenta. Pacjentów lub ich opiekunów należy poinformować o konieczności wstrzyknięcia przepisanej ilości produktu leczniczego WEZENLA, zgodnie z zaleceniami zawartymi w ulotce dla pacjenta. Wyczerpujące instrukcje dotyczące stosowania leku są zamieszczone w ulotce dla pacjenta.

W celu zapoznania się z dalszymi instrukcjami dotyczącymi przygotowania leku 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 łuszcycą, zaobserwowano ciężkie zakażenia bakteryjne, grzybicze i wirusowe u pacjentów przyjmujących ustekinumab (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 WEZENLA u pacjentów z przewlekłym zakażeniem lub z nawracającymi infekcjami w wywiadzie (patrz punkt 4.3).

Przed rozpoczęciem terapii produktem leczniczym WEZENLA należy zbadać pacjenta, czy nie występuje u niego infekcja gruźlicza. Produktu leczniczego WEZENLA nie wolno podawać pacjentom z aktywną postacią gruźlicy (patrz punkt 4.3). Przed podaniem produktu leczniczego WEZENLA należy rozpocząć terapię postaci utajonej gruźlicy. Leczenie przeciwgruźlicze należy również rozważyć przed zastosowaniem produktu leczniczego WEZENLA u pacjentów z utajoną lub aktywną postacią gruźlicy w wywiadzie, u których nie można potwierdzić właściwie przeprowadzonego postępowania leczniczego. Pacjenci, którzy otrzymują produkt leczniczy WEZENLA, 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 WEZENLA 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 ustekinumabu u tych pacjentów.

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

Ogólnoustrojowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

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 WEZENLA (patrz punkt 4.8).

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 produktem leczniczym WEZENLA 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 WEZENLA. 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 terapia produktem leczniczym WEZENLA powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie

leku powinna 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 WEZENLA mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie produktem leczniczym WEZENLA nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwtężcowe (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. Szczególną ostrożność należy zachować przy rozważaniu jednoczesnego stosowania innych leków immunosupresyjnych i produktu leczniczego WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczniem, w tym skórny 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 określić, czy reagują oni inaczej niż młodszy pacjenci. Ponieważ 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 WEZENLA zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorбаты 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 WEZENLA.

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 3. fazy, 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-TNFα u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNFα i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Wyniki badania *in vitro* i badania 1. fazy 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 noworodka.

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 WEZENLA 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 WEZENLA należy podjąć biorąc pod uwagę korzyści wynikające z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści ze stosowania produktu leczniczego WEZENLA 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

Produkt WEZENLA 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: to zapalenie nosa i gardła (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 6 710 pacjentów (4 135 pacjentów z łuszczycą i (lub) łuszczycowym zapaleniem stawów, 1 749 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 (4 577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3 648 pacjentów). 2 194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1 148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 1 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 ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), 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 1. Lista działań niepożądanych

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

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyt często: 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 pacjento-lat obserwacji) oraz 0,03 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo (15 przypadków ciężkich infekcji w grupie 434 pacjento-lat 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 pacjento-lat ekspozycji na ustekinumab u 6 710 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 roku 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 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

W kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, reprezentujących 15 205 pacjento-lat ekspozycji u 6 710 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 roku w badaniach nad wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego. Nowotwory złośliwe, z wyjątkiem raków skóry niebędących czerniakiem, zgłoszono u 76 pacjentów z 15 205 pacjento-lat obserwacji (częstość występowania 0,50 na 100 pacjento-lat 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 pacjento-lat obserwacji u pacjentów leczonych ustekinumabem (69 pacjentów w grupie 15 165 pacjento-lat 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).

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.

WEZENLA jest produktem leczniczym biopodobnym. Szczegółowe informacje są dostępne 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.

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 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.

Immunizacja

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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 1 996 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 łuszczycą (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 1 230 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. Łuszczycowe zapalenie stawów (ang. *psoriatic arthritis*, 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 2 i 3).

Tabela 2. 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%)

	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 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 3. 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 ≥ 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 fizykalnych 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 poprawą 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 4.

Tabela 4. 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 z $\geq 3\%$ 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 z $\geq 3\%$ 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 z $\geq 3\%$ 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 $p = \text{NS}$

^d Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA łuszczycowym 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 dawek 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. Poprawę 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, 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 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 1 409 (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 punkt 4.2 w ChPL dla produktu leczniczego WEZENLA, 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 (patrz 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

^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 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-TNFα	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-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 podskórną 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. Pierwszorzędowym 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 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 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 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.

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 Crohn'a. Nie stwierdzono zmniejszenia skuteczności. Nie stwierdzono widocznego związku pomiędzy wytworzeniem przeciwciał przeciw ustekinumabowi, a pojawieniem się reakcji w miejscu wstrzyknięcia leku.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego zawierającego ustekinumab w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży.

młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Mediana czasu potrzebnego 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

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 łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna 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.

Liniowość 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 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 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/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 ≤ 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 ≤ 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 (≤ 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, 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.

Szczególne grupy pacjentów

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

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

U pacjentów z chorobą Crohna 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 ± 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.

Biodostępność ustekinumabu po podaniu za pomocą strzykawki lub wstrzykiwacza była porównywalna.

Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

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), deksklorometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

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

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
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

WEZENLA 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

3 lata

WEZENLA 90 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

3 lata

Poszczególne wstrzykiwacze można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy wstrzykiwacz był przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić wstrzykiwacz, jeśli nie zostanie zużyty 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 wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

0,5 ml roztworu w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej, umieszczoną we wstrzykiwaczu.

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

1 ml roztworu w ampułko-strzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej, umieszczoną we wstrzykiwaczu.

Produkt leczniczy WEZENLA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 wstrzykiwacz.

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

Nie należy wstrząsać wstrzykiwaczem. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli zmienił barwę, jest mętny lub zawiera obce cząsteczki. Przed podaniem produktu leczniczego WEZENLA powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Produkt leczniczy WEZENLA nie zawiera środków konserwujących; dlatego nie należy zużywać resztki niewykorzystanego produktu leczniczego znajdującego się we wstrzykiwaczu. Produkt leczniczy WEZENLA występuje w postaci jałowego roztworu w przeznaczonym do jednorazowego użycia wstrzykiwaczu. Nie wolno ponownie używać wstrzykiwacza. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/24/1823/005

WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

EU/1/24/1823/006

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20 czerwca 2024

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

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Stany Zjednoczone

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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 Z FIOŁKĄ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

EDTA disodowa sól dwuwodna, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbat 80 (E 433), sacharoza, sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/004

13. NUMER SERII

Numer 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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ustekinumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Podanie dożylnie 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****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 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, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
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**

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

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

WEZENLA 45 mg fiolka

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 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****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 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

Sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka

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 ampułko-strzykawkę 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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

WEZENLA 45 mg strzykawka

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 BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA W BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WEZENLA 45 mg do wstrzykiwań
ustekinumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen

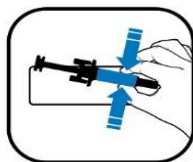
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII<, KODY DONACJI I PRODUKTU>

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 45 mg 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****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 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

Sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
1 ampułko-strzykawka

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 ampułko-strzykawkę 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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

WEZENLA 90 mg strzykawka

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 BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

AMPUŁKO-STRZYKAWKA W BLISTRZE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

WEZENLA 90 mg do wstrzykiwań
ustekinumab

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Amgen

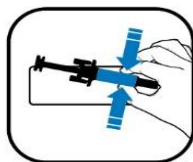
3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE



**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKO-STRZYKAWKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 90 mg 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

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE ZE WSTRZYKIWACZEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 45 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz (ConfiPen)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nacisnąć, aby otworzyć

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 wstrzykiwacz 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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/005

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

WEZENLA 45 mg wstrzykiwacz

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 WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 45 mg 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 ZE WSTRZYKIWACZEM****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

WEZENLA 90 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Sacharoza, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
1 wstrzykiwacz (ConfiPen)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Nie wstrząsać.
Podanie podskórne.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Nacisnąć, aby otworzyć

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 wstrzykiwacz 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

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1823/006

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

WEZENLA 90 mg wstrzykiwacz

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 WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

WEZENLA 90 mg 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 użytkownika

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

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

Co to jest lek WEZENLA

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

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

W jakim celu stosuje się lek WEZENLA

Lek WEZENLA jest stosowany w leczeniu: choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych oraz dzieci i młodzieży w wieku od 2 lat.

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 WEZENLA w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WEZENLA

Kiedy nie stosować leku WEZENLA

- 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 WEZENLA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA 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 WEZENLA lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lek WEZENLA.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek WEZENLA, 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 WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA dzieciom poniżej 2 lat z chorobą Crohna, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie.

Lek WEZENLA 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 WEZENLA nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem WEZENLA, 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 WEZENLA 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 działanie leku WEZENLA w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu leku WEZENLA u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku WEZENLA w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku WEZENLA oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku WEZENLA.
- Lek WEZENLA może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek WEZENLA zawiera sól

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

Lek WEZENLA zawiera polisorbát 80

Lek WEZENLA zawiera 10,4 mg polisorbátu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek WEZENLA

Lek WEZENLA jest przeznaczony do stosowania według zaleceń i pod nadzorem lekarza doświadczonego w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna.

Lek WEZENLA 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, będzie podawany przez lekarza prowadzącego w kroplówce (dożylniej infuzji) do ramienia, przez co najmniej godzinę. Należy uzgodnić z lekarzem terminy wstrzyknięć leku oraz kolejnych wizyt kontrolnych.

Jaką dawkę leku WEZENLA należy przyjmować

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

Dorośli w wieku od 18 lat

- Lekarz prowadzący określi zalecaną dawkę w dożylniej infuzji 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 dożylniej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku WEZENLA we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnice), a następnie co 12 tygodni.

Dzieci o masie ciała poniżej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylniej 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 WEZENLA po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnice).

Dzieci o masie ciała co najmniej 40 kg

Choroba Crohna

- Lekarz określi zalecaną dawkę w dożylniej 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 dożylniej pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku WEZENLA we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnice), a następnie co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek WEZENLA

- Pierwsza dawka leku WEZENLA w leczeniu choroby jest podawana przez lekarza w postaci kroplówki do żyły ramienia (dożylniej infuzji).

Należy poinformować lekarza w przypadku jakichkolwiek wątpliwości dotyczących stosowania leku WEZENLA.

Pominięcie zastosowania leku WEZENLA

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 WEZENLA

Przerwanie stosowania leku WEZENLA 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 1 000 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 Leśniowskiego-Crohna, pierwsza dawka leku WEZENLA 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 WEZENLA.

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 WEZENLA 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 WEZENLA. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, 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, pólpaśnic, 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 WEZENLA 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 erythrodermalnej 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 1 000 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 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 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 WEZENLA

- Lek WEZENLA 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest podawany w szpitalu lub klinice i pacjenci nie muszą 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.
- Fiolek z lekiem WEZENLA 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 jest zmienił barwę, jest mętny lub można dostrzec obce cząstki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek WEZENLA 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 zostało zniszczone.

Lek WEZENLA przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Niewykorzystany rozcieńczony roztwór do infuzji lub resztki leku znajdujące się w fiolkach lub strzykawkach należy wyrzucić zgodnie z lokalnymi przepisami.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek WEZENLA

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiołka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: EDTA disodowa sól dwuwodna, L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, L-metionina, polisorbata 80 (E 433), sacharoza, sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH) i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek WEZENLA i co zawiera opakowanie

Lek WEZENLA jest przezroczystym do opalizującym, bezbarwnym do jasnożółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. 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.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilnius filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filiaal
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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 handlową i numer serii podawanego produktu leczniczego.

Instrukcje rozcieńczania:

Produkt leczniczy WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA na podstawie powierzchni ciała pacjenta (BSA) (patrz punkt 4.2, tabela 2). Każda 26 ml fiolka produktu leczniczego WEZENLA zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego WEZENLA (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiolkę produktu leczniczego WEZENLA, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml).
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego WEZENLA 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 dożylniej (*iv.*) produktu WEZENLA. Należy pobrać, a następnie wyrzucić objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) z worka infuzyjnego o pojemności 100 ml równą objętości produktu WEZENLA, która ma zostać dodana. Należy pobrać odpowiednią objętość produktu WEZENLA 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, przebarwień lub obcych cząstek.
6. Podawać w infuzji rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
7. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny o małym stopniu wiązania białek filtr (wielkość porów 0,2 mikrometra).
8. Każda fiolka jest tylko 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.

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność, która po rozcieńczeniu w zakresie od 0,86 mg/ml do 2,60 mg/ml wynosi 35 dni w temperaturze od 2°C do 8°C, a następnie 72 godziny w temperaturze pokojowej do 30°C. Nie należy ponownie umieszczać rozcieńczonego roztworu do infuzji w lodówce po przechowywaniu w temperaturze pokojowej. Nie zamrażać. Rozcieńczony roztwór należy przechowywać chroniąc przed światłem. Podczas przygotowywania i podawania rozcieńczony roztwór może być narażony na działanie światła przez okres do 24 godzin.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

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

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

Co to jest lek WEZENLA

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

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

W jakim celu stosuje się lek WEZENLA

Lek WEZENLA jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

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

Łuszczycyca plackowata

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

Lek WEZENLA 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 WEZENLA jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat 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 WEZENLA 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 WEZENLA w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WEZENLA

Kiedy nie stosować leku WEZENLA

- **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 WEZENLA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA 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 WEZENLA lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lek WEZENLA.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek WEZENLA, 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 WEZENLA nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.

- **jeśli pacjent leczymy lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek WEZENLA 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 WEZENLA należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczn skóry 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 łuszczyką 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 WEZENLA dzieciom z łuszczyką w wieku poniżej 6 lat, dzieciom w wieku poniżej 2 lat z chorobą Crohna ani dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczykowym zapaleniem stawów, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek WEZENLA 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 WEZENLA nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem WEZENLA, 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 WEZENLA 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 działanie leku WEZENLA w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu leku WEZENLA u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku WEZENLA w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku WEZENLA oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku WEZENLA.
- Lek WEZENLA może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek WEZENLA zawiera polisorbát 80

Lek WEZENLA zawiera 0,02 mg polisorbátu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiegokolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek WEZENLA

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

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 WEZENLA należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku WEZENLA 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 WEZENLA 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

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

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat

Łuszczycą

- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku WEZENLA, 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 WEZENLA wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku WEZENLA wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku WEZENLA wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywać 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 WEZENLA po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnym).
- U niektórych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu podskórnym, lek WEZENLA 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 WEZENLA, 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 WEZENLA, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej dawce wstrzykniętej podskórnym, lek WEZENLA 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 WEZENLA

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku WEZENLA

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

Pominięcie zastosowania leku WEZENLA

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 WEZENLA

Przerwanie stosowania leku WEZENLA 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 1 000 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 WEZENLA.

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 WEZENLA 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 WEZENLA. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, 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, półpasiec, 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 WEZENLA 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

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 krostkowej)
- złuszczenie skóry
- trądzik.

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 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 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)
- toczeń skórny lub zespół toczniopodobny (czerwona, uniesiona, złuszczająca 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 WEZENLA

- 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, poszczególne fiolki leku WEZENLA można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia fiolki z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy fiołka była przechowywana w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy jej ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić fiolkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Po pobraniu do jednorazowej strzykawki wykazano chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C. Nie umieszczać ponownie w lodówce. Z mikrobiologicznego punktu widzenia lek należy zużyć natychmiast. Jeśli lek nie zostanie zużyty natychmiast, użytkownik jest odpowiedzialny za czas i warunki przechowywania.
- Fiolek z lekiem WEZENLA 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 WEZENLA 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 zostało zniszczone.

Lek WEZENLA przeznaczony jest tylko do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się w fiolkach lub 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 WEZENLA

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiołka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E 433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek WEZENLA i co zawiera opakowanie

Lek WEZENLA jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 2 ml. Każda fiołka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

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 stosowania 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 WEZENLA. W tej sytuacji pacjent zostanie przeszkolony odnośnie sposobu wykonywania wstrzyknięcia leku WEZENLA. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości związanych z samodzielnym podawaniem leku należy porozmawiać na ten temat z lekarzem.

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

1. Należy sprawdzić liczbę fiolek i przygotować materiały:

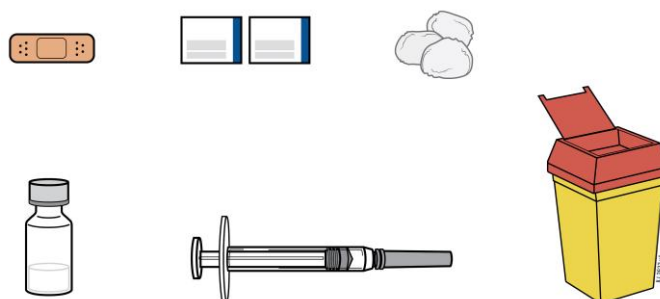
Wyjąć fiolkę (fiolki) z lodówki. Należy pozostawić fiolkę na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa).

Należy sprawdzić fiolkę (fiolki), aby upewnić się:

- czy liczba fiolek i ich zawartość jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg lub mniej, pacjent otrzyma jedną fiolkę zawierającą 45 mg leku WEZENLA
 - jeżeli wymagana dawka wynosi więcej niż 45 mg, pacjent otrzyma dwie fiołki zawierające 45 mg leku WEZENLA 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. W przypadku każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły i strzykawki
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy nie upłynął termin ważności leku
- czy fiolka nie jest uszkodzona i nierozszczelniona
- roztwór w fiołce jest przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór nie zmienił barwy, 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) leku do pobrania z fiołki i rodzaj potrzebnej strzykawki, by podać dawkę. Jeśli nie jest znana ilość leku ani rodzaj potrzebnej strzykawki, należy skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania dalszych instrukcji.

Należy zgromadzić wszystkie potrzebne przedmioty (strzykawka, igła, gaziki do odkażania, waciki lub gaziki oraz pojemnik na zużyte igły i ostrza) i położyć je na oczyszczonej powierzchni (patrz rycina 1).

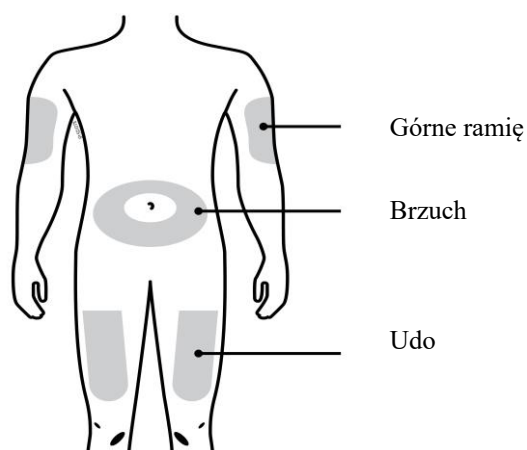


Rycina 1

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

- Lek WEZENLA jest lekiem podawanym poprzez wstrzyknięcie pod powierzchnię skóry (podskórnie).
- Odpowiednimi miejscami do wstrzyknięcia są: górna część uda lub okolica brzuszna (brzuch) przynajmniej 5 cm od pępka.
- Jeżeli to możliwe, nie należy dokonywać wstrzyknięć w obrębie obszarów skóry, które wykazują cechy łuszczycy.
- Jeżeli wstrzyknięcia dokonywać będzie inna osoba, może również wybrać jako miejsce wstrzyknięcia górną część ramienia.



Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

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

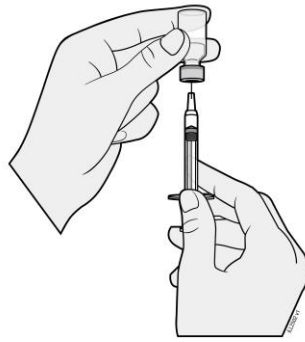
3. Należy przygotować dawkę leku:

- Zdjąć nakładkę z końcówki fiolki (patrz rycina 3).



Rycina 3

- Nie należy usuwać zatyczki.
- Przemyć zatyczkę gazikiem do odkażania.
- Postawić fiolkę na płaskiej powierzchni.
- Wziąć strzykawkę i usunąć osłonę z igły.
- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów.
- Przekłuć igłą gumową zatyczkę fiolki.
- Obrócić fiolkę ze strzykawką do góry dnem.
- Pociągnąć tłok strzykawki w celu napełnienia jej ilością płynu, zgodnie z zaleceniem lekarza.
- Istotne jest, aby igła przez cały czas zanurzona była w płynie. Zapobieganie to tworzeniu się pęcherzyków powietrza w strzykawce (patrz rycina 4).



Rycina 4

- Wyciągnąć igłę z fiolki.
- Trzymając strzykawkę z igłą skierowaną ku górze, należy sprawdzić, czy w środku nie ma pęcherzyków powietrza.
- Jeżeli w strzykawce znajdują się pęcherzyki powietrza, należy delikatnie postukać po jej powierzchni do momentu, aż przemieszczą się one ku jej szczytowi (patrz rycina 5).



Rycina 5

- Wówczas nacisnąć tłok strzykawki do momentu, aż wszystkie pęcherzyki (ale nie płyn) wydostaną się na zewnątrz.
- Nie należy odkładać strzykawki, ani dotykać igłą innych przedmiotów.

4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:

- Delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciuk, a palec wskazujący. Nie uciskać skóry zbyt mocno.
- Wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry pod kątem 45 stopni.
- Należy naciskać tłok strzykawki kciukiem, aż do momentu wstrzyknięcia całej ilości płynu. Należy naciskać powoli z jednakową siłą, nadal trzymając delikatnie uchwyconą warstwę skóry.
- Gdy tłok napotka opór, należy wyjąć igłę i puścić skórę.

5. Po wstrzyknięciu:

- Ucisnąć przez kilka sekund miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika do odkażania.
- Może wypłynąć niewielka ilość krwi lub płynu z miejsca wstrzyknięcia. Jest to normalne.
- Można ucisnąć watą lub gazikiem miejsce wstrzyknięcia i przytrzymać przez 10 sekund.
- Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. Można zakleić miejsce wstrzyknięcia niewielkim plastrem, jeśli to konieczne.

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki i igły należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza. Nigdy nie używać ponownie igieł i strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami.
- Puste fiolki, odkażające gaziki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

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

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

Co to jest lek WEZENLA

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

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

W jakim celu stosuje się lek WEZENLA

Lek WEZENLA jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

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

Łuszczycyca plackowata

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

Lek WEZENLA 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 WEZENLA jest stosowany u dzieci i młodzieży w wieku od 6 lat 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 WEZENLA 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 WEZENLA w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WEZENLA

Kiedy nie stosować leku WEZENLA

- **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 WEZENLA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA 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 WEZENLA lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lek WEZENLA.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek WEZENLA, 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 następują zmiany** istniejących miejsc łuszczykowych lub na zdrowej skórze.
- **stosowaniu wszelkich innych rodzajów leczenia łuszczycy i (lub) łuszczykowego 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 WEZENLA nie zostało zbadane. Jednakże może to zwiększać ryzyko chorób związanych z osłabieniem układu odpornościowego.
- **jeśli pacjent leczyc lub kiedykolwiek leczył alergię zastrzykami odczulającymi** – nie wiadomo, czy lek WEZENLA 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 WEZENLA 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 łuszczyką 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 WEZENLA dzieciom z łuszczyką w wieku poniżej 6 lat, dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 2 lat z chorobą Crohna ani dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczykowym zapaleniem stawów, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek WEZENLA 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 WEZENLA nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem WEZENLA, 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 WEZENLA 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 działanie leku WEZENLA w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu leku WEZENLA u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku WEZENLA w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku WEZENLA oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku WEZENLA.

- Lek WEZENLA może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.
- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek WEZENLA zawiera polisorbát 80

Lek WEZENLA zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1ml) polisorbátu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek WEZENLA

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

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 WEZENLA należy przyjmować

Lekarz zdecyduje, jaka dawka leku WEZENLA 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 WEZENLA 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

- Pierwsza dawka leku WEZENLA, wynosząca około 6 mg/kg, będzie podawana przez lekarza prowadzącego w kroplówce do żyły ramienia (dożylna infuzja). Po początkowej dawce pacjent otrzyma po 8 tygodniach następną dawkę 90 mg leku WEZENLA we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne), a następnie co 12 tygodni podskórnie.
- U niektórych pacjentów, po pierwszej podskórnej dawce 90 mg, lek WEZENLA 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 WEZENLA, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Dostępna jest fiolka o mocy 45 mg, jeśli pacjent powinien otrzymać dawkę mniejszą niż 45 mg.

- Jeśli pacjent waży mniej niż 60 kg, zalecana dawka leku WEZENLA wynosi 0,75 mg na kg masy ciała.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku WEZENLA wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku WEZENLA 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 Wezenla po 8 tygodniach, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (podskórnie).
- U niektórych pacjentów po pierwszym wstrzyknięciu podskórnym, lek Wezenla 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 WEZENLA, 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 WEZENLA, a następnie co 12 tygodni we wstrzyknięciu pod powierzchnię skóry (wstrzyknięcie podskórne).
- U niektórych pacjentów, po pierwszej dawce wstrzykniętej podskórnie, lek WEZENLA 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 WEZENLA

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku WEZENLA

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

Pominięcie zastosowania leku WEZENLA

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 WEZENLA

Przerwanie stosowania leku WEZENLA 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 1 000 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 WEZENLA.

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 WEZENLA 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 WEZENLA. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, 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, pólpaśnic, 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 WEZENLA 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

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 1 000 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 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)
- toczeń 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 WEZENLA

- 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.
- 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. Należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułko-strzykawki z lodówki i datę usunięcia. 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 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 cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułko-strzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml lub 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E 433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek WEZENLA i co zawiera opakowanie

Lek WEZENLA jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do wstrzykiwań. 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 lub 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Holandia

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland

Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Österreich

Amgen GmbH

Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

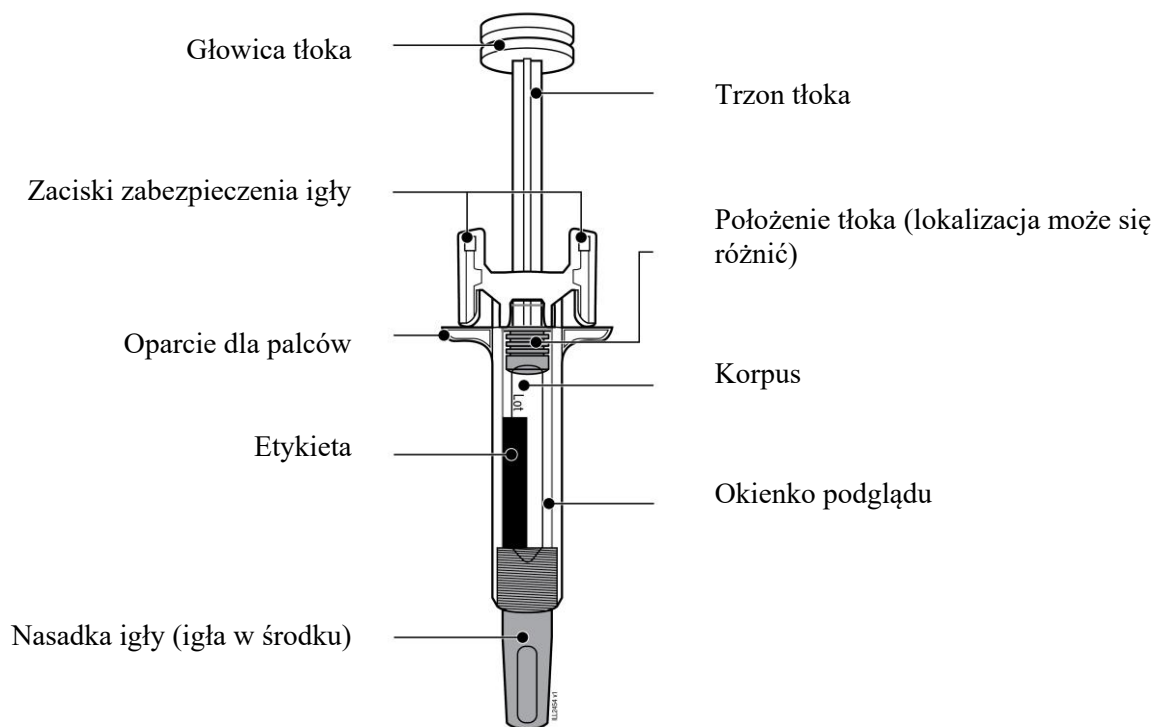
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Niniejsza Instrukcja użycia zawiera informacje o wstrzykiwaniu leku WEZENLA za pomocą ampulko-strzykawki.

Ta ampulko-strzykawka dostarcza lek WEZENLA za pomocą wstrzyknięcia pod skórę (podskórnego). Informacje o leku znajdują się w ulotce dla pacjenta.

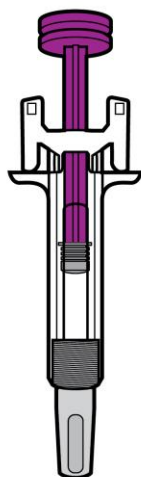
Budowa i wygląd ampulko-strzykawki



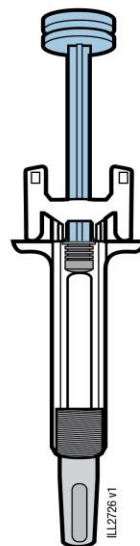
1 Ważne informacje przed wstrzyknięciem leku WEZENLA

Dawkowanie:

- Lek WEZENLA jest dostępny w dwóch różnych dawkach: 45 mg/0,5 ml i 90 mg/1,0 ml. Należy sprawdzić swoją receptę, aby upewnić się, że przyjmowana jest właściwa dawka.
- Wygląd ampułko-strzykawki będzie inny dla każdej dawki. Ilość leku w ampułko-strzykawce również będzie inna dla każdej dawki.
- Dawka 45 mg/0,5 ml zawiera mniejszą ilość leku niż dawka 90 mg/1,0 ml. Należy zapoznać się z poniższymi rysunkami, aby zobaczyć, jak wygląda dawka w ampułko-strzykawce.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

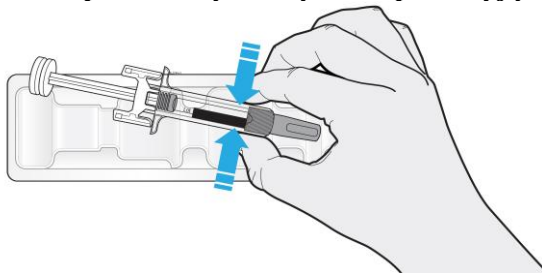
Korzystanie z ampułko-strzykawki z lekiem WEZENLA:

- Ważne jest, aby nie podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku, jeśli pacjent nie został przeszkolony przez lekarza prowadzącego lub personel medyczny.
- U dzieci w wieku od 12 lat z łuszczycą, o masie ciała 60 kg lub więcej, zaleca się, aby lek WEZENLA był stosowany przez rodzica lub opiekuna lub pod jego nadzorem.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli pudełko jest uszkodzone lub szczelność opakowania jest naruszona.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.
- **Nie** wstrząsać ampułko-strzykawką.
- **Nie** zdejmować nasadki z igły ampułko-strzykawki do chwili, kiedy wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli została zamrożona.
- **Nie** używać ampułko-strzykawki, jeśli została upuszczona na twarde podłoże. Część ampułko-strzykawki może być pęknięta, nawet jeśli to nie jest widoczne. Należy użyć nowej ampułko-strzykawki, jeśli jest dostępna, i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub personelem medycznym.

Ważne: Przechowywać ampułko-strzykawkę oraz pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

2 Przygotowanie do wstrzyknięcia leku WEZENLA

2a Chwycić ampulko-strzykawkę za korpus i wyjąć z pudełka.



- **Nie** chwycić za tłok, oparcie dla palców ani nasadkę igły.
- **Nie** chwycić za zaciski zabezpieczenia igły.
- Wyjąć liczbę ampulko-strzykawkę potrzebną do wykonania wstrzyknięcia.
- Niewykorzystane ampulko-strzykawki należy włożyć z powrotem do lodówki.

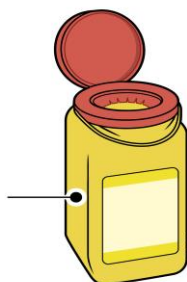
2b Odczekać 30 minut, aż ampulko-strzykawka osiągnie temperaturę pokojową.

ODCZEKAĆ
30
minut

- Pozostawić ampulko-strzykawkę do naturalnego ogrzania.
- **Nie** ogrzewać gorącą wodą, w kuchence mikrofalowej ani bezpośrednim światłem słonecznym.
- **Nie** wstrząsać ampulko-strzykawką w żadnym momencie.
- Użycie ampulko-strzykawki o temperaturze pokojowej pozwala na wykonanie mniej bolesnego wstrzyknięcia.

2c Zebrać i umieścić elementy do wstrzyknięcia na czystej, dobrze oświetlonej powierzchni.

Pojemnik na ostre odpady



Gazik nasączony alkoholem



Plaster

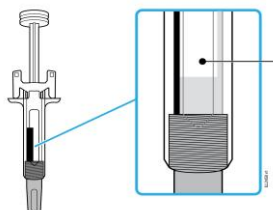


Wacik lub gaza

- Ampulko-strzykawka z lekiem WEZENLA (temperatura pokojowa)
- Pojemnik na ostre odpady
- Gazik nasączony alkoholem
- Plaster
- Wacik lub gaza

3 Przygotowanie do wykonania wstrzyknięcia

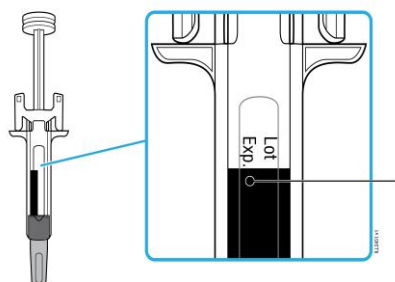
3a Sprawdzić wygląd leku. Powinien być klarowny do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.



Lek

- W ampulko-strzykawce dopuszczalna jest obecność pęcherzyków powietrza.
- **Nie** używać leku, który jest zamrożony, mętny, przebarwiony lub unoszą się w nim drobiny lub cząstki stałe.

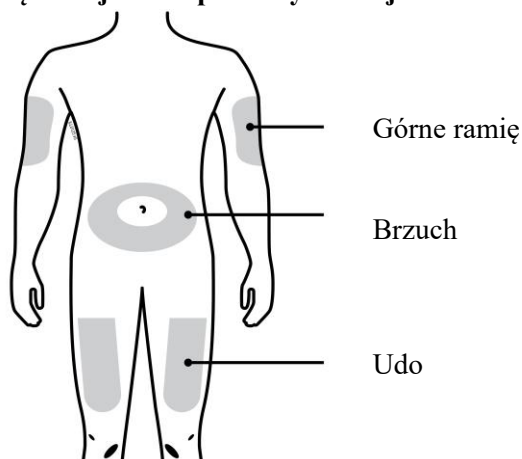
3b Sprawdzić termin ważności (EXP) i sprawdzić wygląd ampulko-strzykawki.



Termin
ważności

- **Nie** używać po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać ampulko-strzykawki, jeśli:
 - Brakuje nasadki lub jest ona poluzowana.
 - Ma pęknięcia lub uszkodzone elementy.
 - Została upuszczona na twardą powierzchnię.
- Należy upewnić się, że lek i dawka są właściwe.

3c Wykonać wstrzyknięcie w jedno z poniższych miejsc.



- Wstrzyknąć w udo lub brzuch (z wyjątkiem części w promieniu 5 cm wokół pępka).
- Dla każdego wstrzyknięcia wybrać inne miejsce.
- Lek może wstrzyknąć inna osoba w udo, brzuch lub zewnętrzną część ramienia.

Ważne: Nie wstrzykiwać w miejsca blizn, rozstępów lub gdzie skóra jest tkliwa, posiniaczona, czerwona lub twarda. Jeśli to możliwe, nie stosować w obszarach skóry, które noszą cechy łuszczycy.

3d Starannie umyć ręce wodą z mydłem.

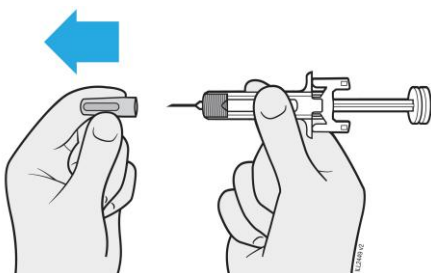
3e Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika nasączonego alkoholem.

- Pozwolić skórze przeschnąć.
- **Nie** dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

4 Wstrzyknięcie leku WEZENLA

4a Pociągnąć nasadkę igły prosto, trzymając za korpus ampułko-strzykawki.

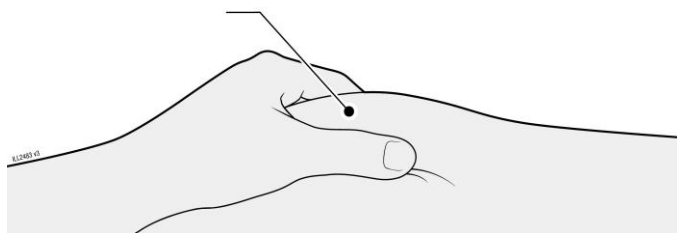
Ważne: Zdjąć nasadkę igły tylko wtedy, gdy możliwe jest niezwłoczne wykonanie wstrzyknięcia (w ciągu 5 minut), ponieważ w przeciwnym razie może dojść do wyschnięcia leku.



- Nie przekręcać ani nie zginać nasadki igły.
- **Nigdy nie** należy zakładać z powrotem nasadki na igłę. Może to uszkodzić igłę.
- Nie dopuścić, aby cokolwiek dotknęło igły po zdjęciu nasadki igły.
- Po zdjęciu nasadki igły **nie** należy umieszczać nieosłoniętej ampułko-strzykawki na żadnej powierzchni.
- Nie próbować wypychać pęcherzyków powietrza z ampułko-strzykawki. Dopuszczalna jest obecność pęcherzyków powietrza.
- Kropla leku jest zjawiskiem normalnym.

4b Uchwycić palcami miejsce wstrzyknięcia przed wykonaniem wstrzyknięcia.

UCHWYCIĆ

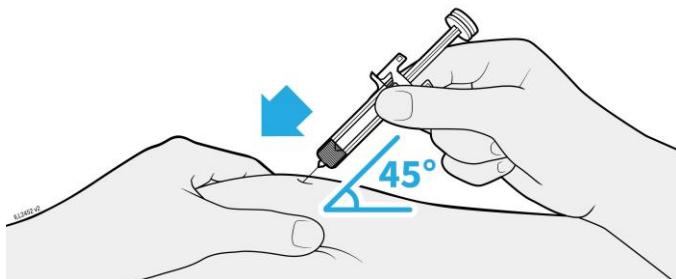


- Ścisnąć skórę między kciukiem a palcem wskazującym, aby utworzyć fałd skóry do wstrzyknięcia.
- Jeśli to możliwe, fałd powinien mieć około 5 cm szerokości.

Ważne: Zdjąć nasadkę igły tylko wtedy, gdy możliwe jest niezwłoczne wykonanie wstrzyknięcia (w ciągu 5 minut), ponieważ w przeciwnym razie może dojść do wyschnięcia leku.

4c Wprowadzić igłę w uchwytaną skórę.

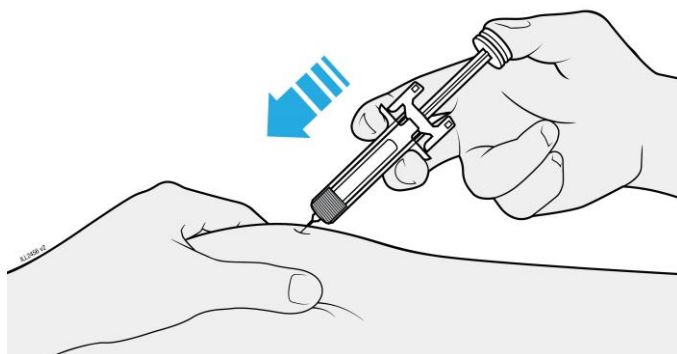
WPROWADZIĆ



- Wprowadzić igłę w uchwytaną skórę pod kątem 45 stopni.
- **Nie** należy kłaść palca na tłoku podczas wprowadzania igły, ponieważ może to spowodować utratę leku.

4d Powoli naciskać głowicę tłoka, aż znajdzie się całkowicie między zaciskami zabezpieczenia igły.

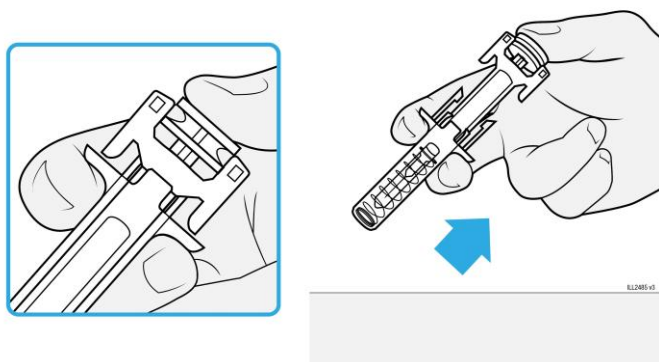
WSTRZYKNAĆ



- W żadnym momencie **nie** należy pociągać trzonu tłoka do tyłu.
- **Nie** wyjmować ampułko-strzykawki do momentu podania całej dawki leku.

4e Nadal naciskając głowicę tłoka, wyjąć igłę ze skóry.

UNIEŚĆ



- Nadal naciskając głowicę tłoka, wyjąć igłę ze skóry.
- Puścić skórę po wyjęciu igły.
- Powoli zdjąć kciuk z głowicy tłoka. Pozwoli to pustej ampułko-strzykawce przesunąć się w górę, aż cała igła zostanie całkowicie zakryta przez zabezpieczenie igły.

Jeśli wymagane jest drugie wstrzyknięcie...

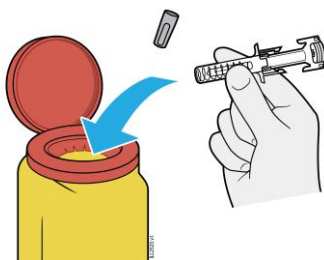
4f Jeśli wymagane jest drugie wstrzyknięcie, powtórzyć kroki 2a–4e.

- Sprawdzić dawkę na receptce. Jeśli dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jedną ampułko-strzykawkę 90 mg lub dwie ampułko-strzykawki 45 mg.
 - W przypadku otrzymania dwóch ampułko-strzykawk 45 mg z dawką 90 mg należy wykonać drugie wstrzyknięcie bezpośrednio po pierwszym.
- Powtórzyć kroki 2a–4e dla drugiego wstrzyknięcia, używając nowej ampułko-strzykawki. Wybrać inne miejsce do drugiego wstrzyknięcia.

5 Zakończenie stosowania i usuwanie leku WEZENLA

Ważne: Nigdy nie należy zakładać z powrotem nasadki na igłę.

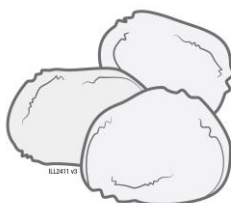
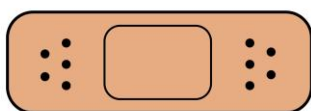
5a Wyrzucić zużytą ampulko-strzykawkę i nasadkę igły do pojemnika na ostre odpady.



- **Nie** używać ponownie ampulko-strzykawki.

Nie wyrzucać ampulko-strzykawki do pojemnika na domowe odpady.

5b Skontrolować miejsce wstrzyknięcia.



- **Nie** pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Jeśli pojawi się krew, należy ucisnąć wacikiem lub gazą miejsce wstrzyknięcia. W razie potrzeby nałożyć plaster.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu znajdującego się w 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.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

WEZENLA, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
WEZENLA, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
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.
- 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 WEZENLA i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WEZENLA
3. Jak stosować lek WEZENLA
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek WEZENLA
6. Zawartość opakowania i inne informacje

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

Co to jest lek WEZENLA

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

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

W jakim celu stosuje się lek WEZENLA

Lek WEZENLA jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- łuszczycy plackowatej u dorosłych
- łuszczycowego zapalenia stawów u dorosłych
- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u dorosłych

Łuszczycyca plackowata

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

Lek WEZENLA 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.

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 WEZENLA 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 WEZENLA w celu zmniejszenia objawów przedmiotowych i podmiotowych choroby.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku WEZENLA

Kiedy nie stosować leku WEZENLA

- **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 WEZENLA.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA 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 WEZENLA lekarz zbada pacjenta oraz zleci wykonanie testów wykrywających gruźlicę. Jeżeli lekarz stwierdzi u pacjenta istnienie ryzyka gruźlicy, pacjent otrzyma leki przeciwgruźlicze.

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku WEZENLA należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na lek WEZENLA.** Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien.
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak lek WEZENLA, 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.
- **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 WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA należy skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

U niektórych pacjentów podczas leczenia ustekinumabem wystąpiły reakcje toczniopodobne, w tym toczень skóry 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 WEZENLA we wstrzykiwaczu dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycą lub chorobą Crohna, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej. U dzieci w wieku od 6 lat oraz młodzieży z łuszczycą należy stosować ampułkostrzykawkę lub fiolkę. U dzieci w wieku od 2 z chorobą Crohna należy stosować roztwór do infuzji, ampułkostrzykawkę lub fiolkę.

Nie zaleca się podawania leku WEZENLA dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna w wieku poniżej 2 lat, ponieważ nie badano jego działania w tych grupach wiekowych.

Lek WEZENLA 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 WEZENLA nie należy podawać niektórych rodzajów szczepionek (żywych szczepionek).
- Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, należy powiedzieć lekarzowi dziecka o leczeniu lekiem WEZENLA, 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 WEZENLA 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 działanie leku WEZENLA w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu leku WEZENLA u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania leku WEZENLA w ciąży.
- Jeśli kobieta jest w wieku rozrodczym, powinna unikać zajścia w ciążę i musi stosować odpowiednią antykoncepcję w czasie stosowania leku WEZENLA oraz przez co najmniej 15 tygodni po ostatnim podaniu leku WEZENLA.
- Lek WEZENLA może przenikać przez łożysko do nienarodzonego dziecka. Jeśli pacjentka otrzymywała lek WEZENLA w czasie ciąży, dziecko może być bardziej narażone na zakażenia.

- Ważne jest, aby powiedzieć lekarzom dziecka i innym pracownikom ochrony zdrowia o przyjmowaniu leku WEZENLA 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 WEZENLA 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 WEZENLA. Nie należy stosować tego leku i karmić piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek WEZENLA zawiera polisorbát 80

Lek WEZENLA zawiera 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) lub 0,04 mg (90 mg/1.0 ml) polisorbátu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbáty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują jakiekolwiek znane alergie.

3. Jak stosować lek WEZENLA

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

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 WEZENLA należy przyjmować

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

Dorośli w wieku od 18 lat

Łuszczycyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

- Zalecana dawka początkowa leku WEZENLA 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

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

Jak należy podawać lek WEZENLA

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku WEZENLA

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

Pominięcie zastosowania leku WEZENLA

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 WEZENLA

Przerwanie stosowania leku WEZENLA 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 1 000 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 WEZENLA.

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 WEZENLA 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 WEZENLA. Należą do nich:

- gorączka, objawy jak w grypie, nocne poty, utrata masy ciała
- uczucie zmęczenia lub duszność; nieprzemijający kaszel
- ucieplona, 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, pólpaśnic, 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 WEZENLA 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 1 000 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 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 skórný 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 WEZENLA

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać wstrzykiwacz w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne wstrzykiwacze można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 30 dni. Należy zanotować datę pierwszego wyjęcia wstrzykiwacza z lodówki i datę usunięcia. Data usunięcia nie może przekraczać terminu ważności wydrukowanego na opakowaniu zewnętrznym. Gdy wstrzykiwacz był przechowywany w temperaturze pokojowej (do 30°C), nie należy go ponownie umieszczać w lodówce. Wyrzucić wstrzykiwacz, jeśli nie zostanie zużyty w ciągu 30 dni przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Wstrzykiwaczy 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 cząsteczki pływające w roztworze (patrz punkt 6 „Jak wygląda lek WEZENLA 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 WEZENLA jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia. Wszelkie niewykorzystane resztki leku znajdujące się we wstrzykiwaczu 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 WEZENLA

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml lub 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbat 80 (E 433), sacharoza i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek WEZENLA i co zawiera opakowanie

Lek WEZENLA jest przezroczystym do opalizującego, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do wstrzykiwań. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanym wstrzykiwaczu o pojemności 1 ml. Każdy wstrzykiwacz zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml lub 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

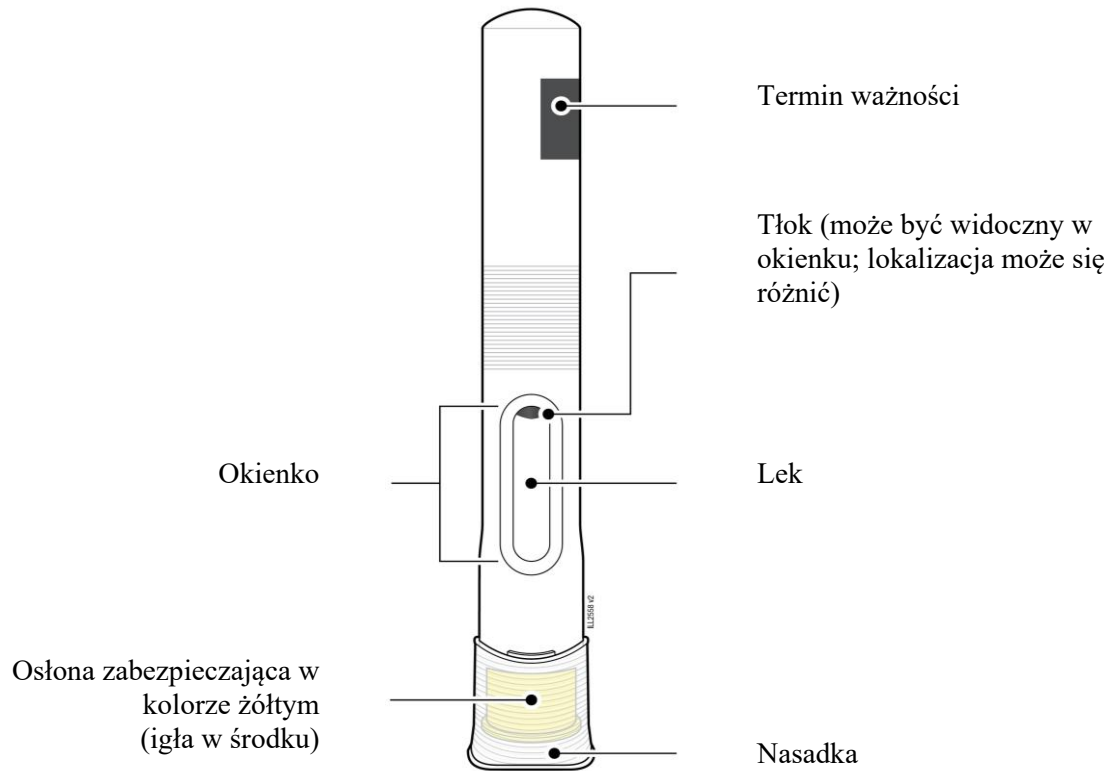
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<https://www.ema.europa.eu/>.

INSTRUKCJA UŻYCIA

Niniejsza Instrukcja użycia zawiera informacje o wstrzykiwaniu leku WEZENLA za pomocą wstrzykiwacza (ConfiPen).

Ten wstrzykiwacz dostarcza lek WEZENLA za pomocą wstrzyknięcia pod skórę (podskórnego). Informacje o leku znajdują się w ulotce dla pacjenta.

Budowa i wygląd wstrzykiwacza



Ważne informacje przed wstrzyknięciem leku WEZENLA

Dawkowanie:

- Lek WEZENLA jest dostępny w dwóch różnych dawkach: 45 mg/0,5 ml i 90 mg/1,0 ml. Należy sprawdzić swoją receptę, aby upewnić się, że przyjmowana jest właściwa dawka.
- Kolor etykiety i rozmiar okienka wstrzykiwacza będą inne dla każdej dawki. Ilość leku we wstrzykiwaczu również będzie inna dla każdej dawki.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

Ważne:

- Jeśli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jeden wstrzykiwacz 90 mg lub dwa wstrzykiwacze 45 mg.
 - W przypadku otrzymania dwóch wstrzykiwaczy 45 mg dla wymaganej dawki 90 mg należy wykonać drugie wstrzyknięcie bezpośrednio po pierwszym.
 - Powtórzyć kroki 1–14 dla drugiego wstrzyknięcia, używając nowego wstrzykiwacza.
 - Wybrać inne miejsce do drugiego wstrzyknięcia.

Korzystanie ze wstrzykiwacza z lekiem WEZENLA:

- Ważne jest, aby pacjent lub opiekun nie podejmowali prób samodzielnego wstrzykiwania leku, jeśli nie zostali przeszkoleni przez lekarza prowadzącego lub personel medyczny.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli pudełko jest uszkodzone lub szczelność opakowania jest naruszona.
- **Nie** używać wstrzykiwacza po upływie terminu ważności podanego na etykiecie.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem.
- **Nie** zdejmować nasadki z igły wstrzykiwacza do chwili, kiedy wszystko będzie gotowe do wykonania wstrzyknięcia.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został zamrożony.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli został upuszczony na twarde podłoże. Część wstrzykiwacza może być pęknięta, nawet jeśli to nie jest widoczne. Należy użyć nowego wstrzykiwacza, jeśli jest dostępny, i skontaktować się z lekarzem prowadzącym lub personelem medycznym.

Ważne: Przechowywać wstrzykiwacz oraz pojemnik na ostre odpady w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku WEZENLA

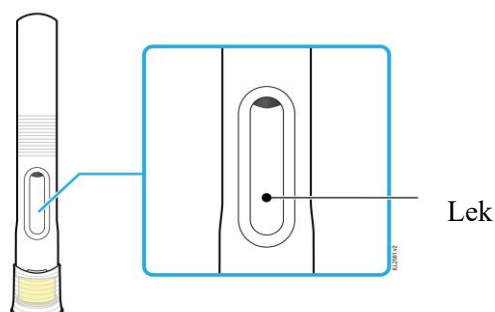
1 Odczekać 30 minut, aż wstrzykiwacz osiągnie temperaturę pokojową.

ODCZEKAĆ

30

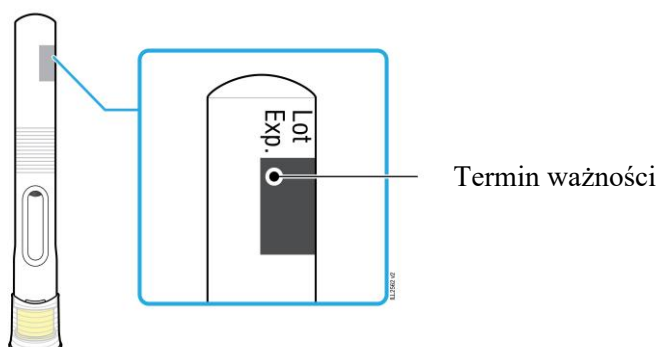
minut

- Wyjąć z lodówki liczbę wstrzykiwaczy potrzebną do wykonania wstrzyknięcia.
- Pozostawić wstrzykiwacz do naturalnego ogrzania.
- **Nie** ogrzewać gorącą wodą, w kuchence mikrofalowej ani bezpośrednim światłem słonecznym.
- **Nie** wkładać z powrotem do lodówki, gdy wstrzykiwacz osiągnie temperaturę pokojową.
- **Nie** wstrząsać wstrzykiwaczem w żadnym momencie.
- Użycie wstrzykiwacza o temperaturze pokojowej zapewnia podanie pełnej dawki i pozwala na wykonanie mniej bolesnego wstrzyknięcia.



2 Sprawdzić wygląd leku. Powinien być klarowny do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego.

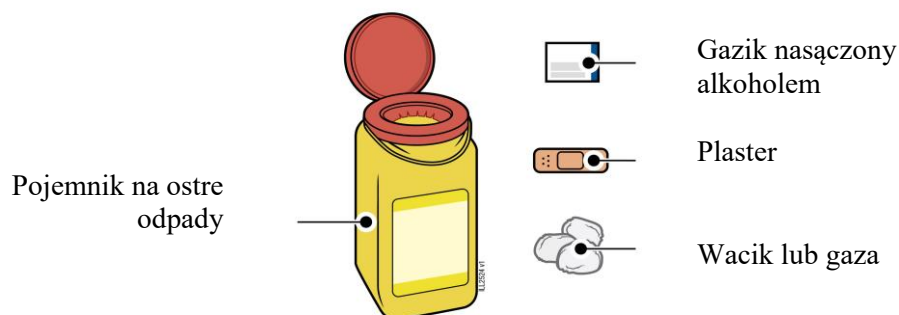
- We wstrzykiwaczu dopuszczalna jest obecność pęcherzyków powietrza.
- **Nie** używać leku WEZENLA, który jest zamrożony, mętny, przebarwiony lub unoszą się w nim drobiny lub cząstki stałe.



3 Sprawdzić termin ważności (EXP) i sprawdzić wygląd wstrzykiwacza pod kątem uszkodzeń.

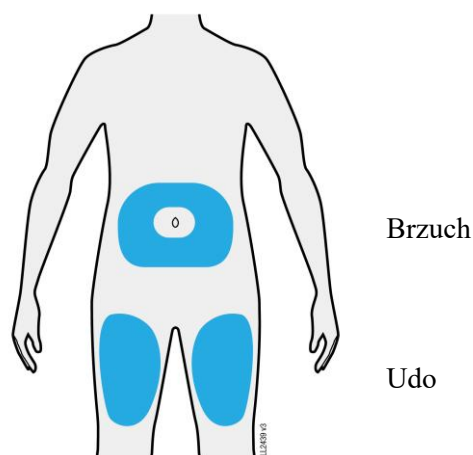
- **Nie** używać wstrzykiwacza po upływie terminu ważności.
- **Nie** używać wstrzykiwacza, jeśli:
 - brakuje nasadki lub jest ona poluzowana,
 - ma pęknięcia lub uszkodzone elementy lub
 - został upuszczony na twardą powierzchnię.
- Należy upewnić się, że lek i dawka są właściwe.

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku WEZENLA



4 Zebrać i umieścić niżej wymienione elementy do wstrzyknięcia na czystej, płaskiej i dobrze oświetlonej powierzchni:

- Wstrzykiwacz z lekiem WEZENLA (temperatura pokojowa)
- Pojemnik na ostre odpady
- Gazik nasączony alkoholem
- Plaster, oraz
- Wacik lub gazę



5 Wybrać jedno z tych miejsc wstrzyknięcia.

- Wybrać przednią część uda lub brzucha (z wyjątkiem części w promieniu 5 cm wokół pępka).
- Lek może wstrzyknąć inna osoba w udo lub brzuch.

Ważne: Nie wstrzykiwać w miejsca blizn, rozstępów lub gdzie skóra jest tkliwa, posiniaczona, czerwona lub twarda. Jeśli to możliwe, nie stosować w obszarach skóry, które noszą cechy łuszczycy.

6 Starannie umyć swoje ręce wodą z mydłem.

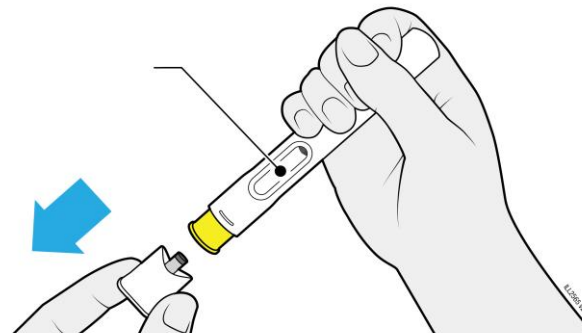
7 Przetrzeć miejsce wstrzyknięcia za pomocą gazika nasączonego alkoholem.

- Pozwolić skórze przeschnąć.
- Nie dotykać tego miejsca przed wstrzyknięciem.

Wstrzyknięcie leku WEZENLA

Ważne: Zdjąć nasadkę dopiero wtedy, gdy można wykonać wstrzyknięcie od razu (w ciągu 5 minut), ponieważ lek może wyschnąć. **Nie** nakładać z powrotem nasadki.

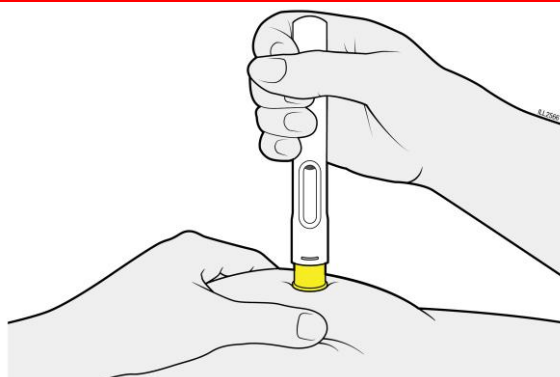
Okienko powinno być widoczne



8 Chwycić wstrzykiwacz tak, aby było widoczne okienko. Mocno pociągnąć, aby zdjąć nasadkę. Być może będzie trzeba przekręcić nasadkę w celu jej zdjecia.

- **Nigdy** nie zakładać ponownie nasadki. Może to spowodować uszkodzenie igły.
- Pojawienie się kropli leku na końcu igły lub żółtej osłonce jest zjawiskiem normalnym.

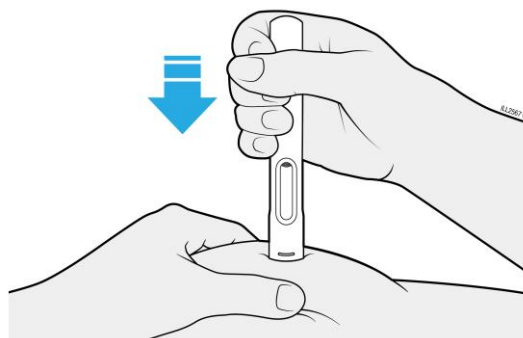
Ważne: Nie dotykać ani nie naciskać żółtej osłony zabezpieczającej igły. Nie wkładać palca do żółtej osłony zabezpieczającej.



9 Uszczypnąć skórę, aby utworzyć twardą powierzchnię w miejscu wstrzyknięcia. Umieścić żółtą osłonę zabezpieczającą bezpośrednio na skórze.

- Trzymać skórę **ściskając ją** aż do zakończenia wstrzyknięcia.
- Upewnić się, że widoczne jest okienko.
- Upewnić się, że wstrzykiwacz jest ustawiony prosto w miejscu wstrzyknięcia (pod kątem 90 stopni).

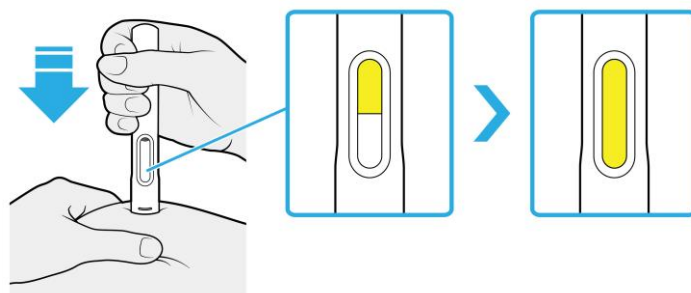
**NACISNAĆ I PRZYTRZYMAĆ
w dół, aby rozpocząć wstrzyknięcie**



10 Mocno nacisnąć wstrzykiwacz w dół, aż żółta osłona zabezpieczająca przestanie się poruszać. Przytrzymać wstrzykiwacz; nie podnosić.

- Igła zostanie wprowadzona automatycznie i rozpocznie się wstrzyknięcie.
- Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
- Trzymać wstrzykiwacz prosto i stabilnie na skórze.

**OBSERWOWAĆ
okienko stanie się żółte**

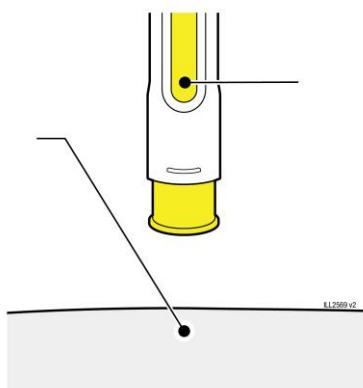


11 Kontynuować naciskanie wstrzykiwacza w dół. Czekać, aż okienko stanie się całkowicie żółte.

- Wykonanie wstrzyknięcia może zająć do **15** sekund. Można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.
- Gdy okienko stanie się całkowicie żółte, zdjąć wstrzykiwacz ze skóry.

POTWIERDZIĆ

Nie doszło do wycieku leku
(mała kropla jest zjawiskiem
normalnym)

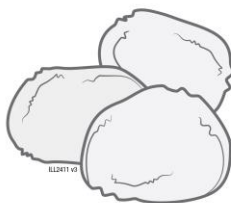
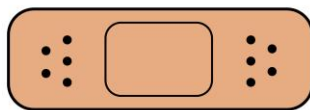


Okienko jest całkowicie żółte

12 Potwierdzić, że została wstrzyknięta pełna dawka leku.

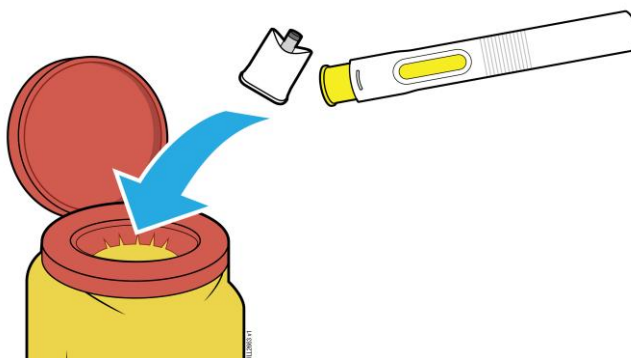
- Nie dotykać żółtej osłony zabezpieczającej.
- Niewielka ilość płynu w miejscu wstrzyknięcia jest zjawiskiem normalnym.

Ważne: Jeżeli okienko nie zmieniło całkowicie koloru na żółty lub wygląda na to, że lek nadal wypływa, lub jeśli zaobserwowano kilka kropli leku, oznacza to, że nie wstrzyknięto pełnej dawki. Natychmiast skontaktować się z lekarzem lub pracownikiem służby zdrowia.



13 Skontrolować miejsce wstrzyknięcia.

- Nie pocierać miejsca wstrzyknięcia.
- Jeśli pojawi się krew, należy uciąć wacikiem lub gazą miejsce wstrzyknięcia.
- W razie potrzeby nałożyć plaster.



14 Umieścić zużyty wstrzykiwacz i nasadkę w pojemniku na ostre przedmioty.

Ważne: Nie wyrzucać wstrzykiwacza do śmieci domowych.

- **Nie** używać ponownie wstrzykiwacza.
- **Nie** dotykać żółtej osłony zabezpieczającej.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu znajdującego się we wstrzykiwaczu 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.