

**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 IgG1κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, 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 TNFα.

#### Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy WEZENLA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg, 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 dożylną dawki rozpoczynającej leczenie.

## Dawkowanie

### Dorośli

#### *Choroba Crohna*

Leczenie produktem leczniczym WEZENLA rozpoczyna się podaniem pojedynczej dożylną 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. Początkowe dożylne dawkowanie produktu leczniczego WEZENLA**

Masa ciała pacjenta w czasie podania	Zalecana dawka <sup>a</sup>	Liczba fiolek produktu leczniczego WEZENLA 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

<sup>a</sup> około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylną. 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 lub we wstrzykiwaczu.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (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 (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg)

Leczenie produktem WEZENLA należy rozpocząć od podania pojedynczej dawki dożylną 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 2. Początkowe dożylne dawkowanie produktu leczniczego WEZENLA**

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

<sup>a</sup> 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 i młodzieży o masie ciała poniżej 40 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).

### Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

#### *Układowe*

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

#### *Reakcje związane z infuzją*

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.

#### *Oddechowe*

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

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia 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 przeciw tężcowe (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 łuszczycy erythrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erythrodermalnej 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 toczeniem

U pacjentów leczonych ustekinumabem zgłaszano przypadki chorób związanych z toczeniem, w tym skórno-toczenia rumieniowatego i zespołu toczeniopodobnego. 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 toczeniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

## Zawartość sodu

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).

## Polisorbat 80

Produkt leczniczy WEZENLA zawiera 10,4 mg polisorbatu 80 (E 433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 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, 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 $\alpha$  u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF $\alpha$  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 czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie 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 noworodków 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

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 (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. 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 3 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 3. Lista działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
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 twarzonego

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
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
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 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia*

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

W badaniach dożylnego indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylnego. 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. 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 o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna*

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, odpowiednio, do 240. tygodnia i 52. tygodnia. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania

produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

#### 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 $\kappa$ , 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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<sup>+</sup> 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 przeciwężcowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowych i przeciwężcowych, 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, 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  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylnego 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 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 $\alpha$ . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1 wcześniejszej terapii anty-TNF $\alpha$ , a 52% miało niepowodzenie 2 lub 3 wcześniejszych terapii anty-TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$ .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- $\alpha$  (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF $\alpha$ , 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 4). 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 4. 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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co 12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2 ChPL 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 5).

**Tabela 5. Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)**

	Placebo* N = 131 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 <sup>†</sup>
Remisja kliniczna	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Odpowiedź kliniczna	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 <sup>§</sup>	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

<sup>†</sup> Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

‡ Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF $\alpha$

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF $\alpha$

<sup>a</sup>  $p < 0,01$

<sup>b</sup>  $p < 0,05$

<sup>c</sup> 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 zdefiniowano jako wynik CDAI  $\geq 220$  punktów oraz zwiększenie o  $\geq 100$  punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy 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. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD*), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju 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 (zdefiniowaną 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 klirensom 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

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

#### *Choroba Crohna u dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w analizie pośredniej wielośrodowego badania fazy 3. (UNITI-Jr) u 48 dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna (Paediatric Crohn's Disease Activity Index, [PCDAI] >30) przez 52 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 44 tygodnie leczenia podtrzymującego). 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 (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony schemat podskórnego leczenia podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu, podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

### Wyniki skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI  $\leq$  10). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną, wyniósł 52,1% (25/48) 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 93,8% (45/48).

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

**Tabela 6. Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego**

	<b>90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 23</b>	<b>90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 25</b>	<b>Całkowita liczba pacjentów N = 48</b>
Remisja kliniczna *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna bez zastosowania kortykosteroidów §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Odpowiedź kliniczna †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Odpowiedź endoskopowa £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

\* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI  $\leq 10$  punktów.

§ Remisję bez kortykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI  $\leq 10$  punktów i nieotrzymywanie kortykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed tygodniem M-44.

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

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

#### Dostosowanie częstości dawkowania

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

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg 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 zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia wynosiła, odpowiednio, -11,17 mg/l (24,159) i -538,2 mg/kg (1271,33).

#### Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczuciem) 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  $\mu\text{g/ml}$  u pacjentów z chorobą Crohna.

#### Dystrybucja

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

## Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

## Eliminacja

Mediana klirensu ustrojowego (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.

## Liniowość dawki

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

## Szczególne grupy pacjentów

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań podawanego dożylnie ustekinumabu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku lub dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg.

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 I., CNTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dekstrometorfan (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 z chorobą Crohna o masie ciała co najmniej 40 kg, leczonych zalecaną dawką zależną od masy ciała, były na ogół porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna, leczonych dawką zależną od masy ciała dorosłych.

### 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 24 godziny w temperaturze od 15°C do 25°C. Nie umieszczać ponownie w lodówce.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, produkt należy zużyć natychmiast, chyba że sposób rozcieńczenia wyklucza ryzyko skażenia mikrobiologicznego. 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 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 fiolce ze szkła typu I o pojemności 30 ml, zamkniętej zatyczką z elastomeru.

Produkt leczniczy WEZENLA jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

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

Fiolki 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 jest przebarwiony, 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. Obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta dawkę i liczbę niezbędnych fiolek produktu leczniczego WEZENLA (patrz punkt 4.2, tabela 1). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego WEZENLA zawiera 130 mg ustekinumabu. Należy stosować tylko pełne fiolki produktu leczniczego WEZENLA.
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. Przed podaniem obejrzeć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
5. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę.
6. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
7. Każda fiołka 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**

Lipiec 2025

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 przeciwko interleukinie (IL)-12/23, 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 łuszczyicy 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 łuszczyicy 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 $\alpha$ .

#### Choroba Crohna u dzieci i młodzieży

Produkt leczniczy WEZENLA jest wskazany w leczeniu umiarkowanej do ciężkiej czynnej choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg, 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*

Zalecany dawkowaniem produktu leczniczego WEZENLA jest dawka początkowa wynosząca 45 mg podawana podskórnice, 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 4).

### *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 ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (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.

### *Łuszczycyca plackowata u dzieci i młodzieży (w wieku 6 lat i starszych)*

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
$\geq 60$ - $\leq 100$ 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

<b>Masa ciała w czasie podawania (kg)</b>	<b>Dawka (mg)</b>	<b>Objętość do wstrzyknięcia (ml)</b>
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.

## Dorośli

### *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 ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (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 (pacjenci o masie ciała co najmniej 40 kg)

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.

Pierwsze podskórne podanie dawki 90 mg 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).

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 dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg. Dane nie są dostępne.

### Sposób podawania

Produkt leczniczy WEZENLA 45 mg fiołki lub 45 mg i 90 mg ampułko-strzykawki 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 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 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).

### Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

#### *Układowe*

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

#### *Oddechowe*

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

## Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia 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 przeciwwężcowe (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 złuszczającego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element

naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczycy erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczającego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczycą lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczycy erytrodermalnej lub złuszczającego 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 ( $\geq 65$ lat)*

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

#### Polisorbat 80

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, 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 $\alpha$  u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF $\alpha$  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 czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie 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 noworodków 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

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 (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. 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 3 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 3. Lista działań niepożądanych**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
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

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyst często: porażenie nerwu twarzewego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyst 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 Niezbyst 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
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 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### *Zakażenia*

W badaniach z kontrolą placebo u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania infekcji lub ciężkich infekcji była podobna wśród pacjentów leczonych ustekinumabem i pacjentów otrzymujących placebo. W okresie badań klinicznych z kontrolą placebo, częstość występowania infekcji wynosiła 1,36 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab oraz 1,34 w przypadku pacjentów otrzymujących placebo. Ciężkie zakażenia wystąpiły z częstością 0,03 w przeliczeniu na jednego pacjenta/rok obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (30 przypadków ciężkich infekcji w grupie 930 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 koleczystokomórkowym (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 o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna*

Bezpieczeństwo stosowania ustekinumabu badano w jednym badaniu fazy 1. i jednym badaniu fazy 3. u dzieci i młodzieży z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego, odpowiednio, do 240. tygodnia i 52. tygodnia. Zasadniczo profil bezpieczeństwa w tej kohorcie (n = 71) był podobny do obserwowanego w poprzednich badaniach u dorosłych z chorobą Crohna.

## Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

### **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 $\kappa$ , 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 $\beta$ 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 $\beta$ 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<sup>+</sup> 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 przeciw tężcowe, jak pacjenci z grupy kontrolnej z łuszczycą nieleczoną ogólnoustrojowo. U podobnego odsetka dorosłych pacjentów wytworzyły się ochronne stężenia przeciwciał przeciw pneumokokowym i przeciw tężcowym, a miana przeciwciał były podobne u pacjentów w grupie leczonej ustekinumabem i w grupie kontrolnej.

### Skuteczność kliniczna 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*)  $\geq 20$ , 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 4 i 5).

**Tabela 4. 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
<b>Badanie 1 nad łuszczycą</b>					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
PGA <sup>b</sup> brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów $\leq 100$ 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%)
<b>Badanie 2 nad łuszczycą</b>					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
PGA <sup>b</sup> brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów $\leq 100$ 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%)

<sup>a</sup>  $p < 0,001$  dla ustekinumabu w dawce 45 mg lub 90 mg w porównaniu z placebo

<sup>b</sup> PGA (ang. *Physician Global Assessment*) = całościowa ocena lekarska

**Tabela 5. 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	347	209	347

	Badanie 3 nad łuszczycą		
	Etanercept 24 dawki (50 mg dwa razy w tygodniu)	Ustekinumab 2 dawki (0. i 4. tydzień)	
		45 mg	90 mg
przydzielonych losowo			
PASI 50 odpowiedź N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) <sup>a</sup>
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
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%)

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

<sup>b</sup> 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 ścięgniętych i paliczków. 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 ( $\leq 25$  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) $\alpha$  nie było dozwolone. W badaniu 2. większość pacjentów (58%, n = 180) było wcześniej leczonych za pomocą co najmniej jednego antagonisty czynnika martwicy nowotworów (TNF) $\alpha$ , z czego ponad 70% przerwało w dowolnym czasie leczenie przeciw-TNF $\alpha$  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. Pierwszorzędownym 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 6.

**Tabela 6. 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
<b>Liczba randomizowanych pacjentów</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Liczba pacjentów z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Liczba pacjentów z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75,	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)

	Badanie 1 nad łuszczykowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczykowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
N (%)						
<b>Liczba pacjentów &gt; 100 kg</b>	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 <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> Liczba pacjentów z  $\geq 3\%$  BSA łuszczykowym zajęciem skóry w punkcie początkowym

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

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

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

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

#### Odpowiedź radiograficzna

Uszkodzenia strukturalne w rękach i nogach wykazano w zmianie całkowitej punktacji van der Heijde-Sharp (vdH-S), zmodyfikowanej dla PsA przez dodanie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk, w porównaniu do wartości początkowych. Dokonano wcześniejszej zintegrowanej analizy łączącej dane od 927 osób z obu badań PsA 1 i 2. Ustekinumab wykazał istotne statystycznie zmniejszenie postępu uszkodzeń strukturalnych w porównaniu do placebo, co zmierzono jako zmianę od punktu początkowego do tygodnia 24. całkowitej zmodyfikowanej punktacji vdH-S (średni  $\pm$  SD wynik wyniósł  $0,97 \pm 3,85$  w grupie placebo w porównaniu do, odpowiednio  $0,40 \pm 2,11$  i  $0,39 \pm 2,40$  w grupach stosujących ustekinumab w dawce 45 mg (p < 0,05) i 90 mg (p < 0,001). Działanie to wykazano w badaniu PsA 1. Działanie to uważa się za niezależne od jednoczesnego

stosowania MTX i utrzymywało się ono do 52. tygodnia (zintegrowana analiza) i 100. tygodnia (badanie PsA 1).

### Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

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

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

### Dzieci i młodzież

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

#### *Luszczyca plackowata u dzieci i młodzieży*

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

#### *Młodzież (w wieku 12-17 lat)*

Skuteczność ustekinumabu oceniano u 110 dzieci i 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 grup otrzymujących 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 ustekinumab.

Do badania mogli być włączeni pacjenci z PASI  $\geq 12$ , PGA  $\geq 3$  i BSA zajęta w co najmniej 10%, którzy kwalifikowali się do leczenia układowego 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 osiągnęli wynik PGA: czysto (0) lub minimalny (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PASI 75, PASI 90, zmianę od początku badania indeksu CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), zmianę od początku badania punktacji całkowitej w skali PedsQL (ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*) w 12. tygodniu. Osoby leczone ustekinumabem wykazały w 12. tygodniu, znamienne większą poprawę objawów łuszczycy i jakości życia związanej ze stanem zdrowia w porównaniu do placebo (patrz tabela 7).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności przez 52 tygodnie od pierwszego podania badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA: czysto (0) lub minimalnie (1) i odsetek osiągających PASI 75 zaczął różnić się pomiędzy grupami leczonymi ustekinumabem i

otrzymującymi placebo na pierwszej wizycie w 4. tygodniu, osiągając maksimum w 12. tygodniu. Poprawy wyników PGA, PASI, CDLQI i PedsQL utrzymywały się do 52. tygodnia. (patrz tabela 7).

**Tabela 7. Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniach: 12. i 52.**

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

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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.

<sup>c</sup> p = 0,002

<sup>d</sup> PedsQL: ogólna skala jakości życia związanej ze stanem zdrowia opracowana do stosowania w populacji dzieci i młodzieży. W grupie placebo w 12. tygodniu., N = 36

<sup>e</sup> 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 generalnie porównywalna w zakresie pierwszorzędowego punktu końcowego (odpowiednio 69,4% i 67,6%), chociaż stwierdzono wpływ dawki na kryteria 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 jej połowę, 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, wielośrodkowym badaniu 3. fazy (CADMUS Jr.). Pacjentów leczono zalecaną dawką ustekinumabu (patrz punkt 4.2; n = 44) 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 miało wcześniej kontakt z lekami biologicznymi.

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 (patrz tabela 8).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności 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 w 4. tygodniu po wizycie rozpoczynającej badanie, a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA równy 0 lub 1, wzrósł do 16. tygodnia, a następnie pozostał względnie stabilny do 52. tygodnia. Poprawa wskaźników PGA, PASI i CDLQI utrzymywała się do tygodnia 52. (patrz tabela 8).

**Tabela 8. Podsumowanie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniach 12. i 52.**

<b>Badanie łuszczycy u dzieci (CADMUS Jr.) (wiek 6-11 lat)</b>		
	<b>Tydzień 12.</b>	<b>Tydzień 52.</b>
	<b>Zalecana dawka ustekinumabu</b>	<b>Zalecana dawka ustekinumabu</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>
Włączeni pacjenci	44	41
<b>PGA</b>		
PGA czysto (0) lub minimalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA czysto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
<b>PASI</b>		
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%)
<b>CDLQI<sup>a</sup></b>		
Pacjenci z CDLQI > 1 na początku badania	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 lub 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

<sup>a</sup> 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*

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  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). 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. Pierwszorzędowym 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 $\alpha$ . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF $\alpha$ , a 52%

miało niepowodzenie 2. lub 3. wcześniejszych terapii anty-TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$ .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- $\alpha$  (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF $\alpha$ , 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 9). 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 9. 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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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 $\alpha$

\*\* Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,01

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

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

**Tabela 10. Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)**

	Placebo* N = 131 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 <sup>†</sup>
Remisja kliniczna	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Odpowiedź kliniczna	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>

	<b>Placebo*</b>  N = 131 <sup>†</sup>	<b>90 mg ustekinumabu co 8 tygodni</b> N = 128 <sup>†</sup>	<b>90 mg ustekinumabu co 12 tygodni</b> N = 129 <sup>†</sup>
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 <sup>§</sup>	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

<sup>†</sup> Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

<sup>‡</sup> Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF $\alpha$

<sup>§</sup> Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF $\alpha$

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> 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  $\geq$  220 punktów oraz zwiększenie o  $\geq$  100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

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

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

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

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

## Endoskopia

Wygląd endoskopowy błony śluzowej oceniano w dodatkowym badaniu u 252 pacjentów spełniających początkowe kryteria endoskopowe aktywności choroby. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczo-okrężniczych dotyczących obecności/wielkości owrzodzeń, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez owrzodzenia, procentowego zajęcia powierzchni błony śluzowej przez jakiegokolwiek inne zmiany i obecności/rodzaju 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 klirensem 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 chorobą Crohna (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

## *Choroba Crohna u dzieci i młodzieży*

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w analizie pośredniej wieloosrodkowego badania fazy 3. (UNITI-Jr) u 48 dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg z chorobą Crohna o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego (definiowaną na podstawie wskaźnika aktywności choroby Crohna Paediatric Crohn's Disease Activity Index, [PCDAI] > 30) przez 52 tygodnie leczenia (8 tygodni leczenia indukcyjnego i 44 tygodnie leczenia podtrzymującego). 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 (patrz punkt 4.2), a następnie randomizowany, podwójnie zaślepiiony, schemat podskórnego leczenia

podtrzymującego dawką 90 mg ustekinumabu podawaną co 8 tygodni lub co 12 tygodni.

### Wyniki skuteczności

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była remisja kliniczna w 8. tygodniu indukcji (zdefiniowana jako wynik PCDAI  $\leq 10$ ). Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli remisję kliniczną wyniósł 52,1% (25/48) 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 93,8% (45/48).

Tabela 11 przedstawia analizy drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego.

**Tabela 11. Podsumowanie drugorzędowych punktów końcowych do 44. tygodnia leczenia podtrzymującego**

	<b>90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 23</b>	<b>90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 25</b>	<b>Całkowita liczba pacjentów N = 48</b>
Remisja kliniczna *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna bez zastosowania korykosteroidów §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Remisja kliniczna u pacjentów, którzy byli w remisji klinicznej w 8. tygodniu indukcji *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Odpowiedź kliniczna †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Odpowiedź endoskopowa £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

\* Remisję kliniczną definiuje się jako wynik PCDAI  $\leq 10$  punktów.

§ Remisję bez korykosteroidów definiuje się jako wynik PCDAI  $\leq 10$  punktów i nieotrzymywanie korykosteroidów przez co najmniej 90 dni przed tygodniem M-44.

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

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

### Dostosowanie częstości dawkowania

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

Profil bezpieczeństwa schematu dawki indukcyjnej i obu schematów dawki podtrzymującej w populacji dzieci i młodzieży o masie ciała co najmniej 40 kg 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 zmiana stężenia białka C-reaktywnego (CRP) i kalprotektyny w kale w stosunku do wartości wyjściowej w 44. tygodniu leczenia wynosiła odpowiednio -11,17 mg/l (24,159) i -538,2 mg/kg (1271,33).

### Jakość życia związana ze zdrowiem

Całkowite wyniki IMPACT-III i wszystkie poddomeny (objawy jelitowe, objawy ogólnoustrojowe związane ze zmęczeniem i samopoczuciem) 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 ustrojowego (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  $C_{\text{trough}}$  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  $\sim 6$  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  $> 100$  kg była o około 55% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała  $\leq 100$  kg. Mediana wartości  $V/F$  u pacjentów o masie ciała  $> 100$  kg była o około 37% większa w porównaniu z pacjentami o masie ciała  $\leq 100$  kg. Mediana najmniejszego stężenia ustekinumabu w surowicy bezpośrednio przed podaniem kolejnej dawki u pacjentów z większą masą ciała ( $> 100$  kg) przyjmujących lek w dawce 90 mg była porównywalna z wartościami uzyskanymi u pacjentów z mniejszą masą ciała ( $\leq 100$  kg) przyjmującymi lek w dawce 45 mg. Podobne wyniki uzyskano w potwierdzającej analizie farmakokinetyki populacyjnej z zastosowaniem danych od pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów.

### Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna, 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.

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 o masie ciała co najmniej 40 kg były porównywalne ze stężeniami w populacji dorosłych z chorobą Crohna.

#### 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), dekstrometorfan (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 małą *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 małą, 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**

Fiolka lub ampułko-strzykawka z roztworem produktu leczniczego WEZENLA nie powinna być wstrząsana. 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 jest on przebarwiony, 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**

Lipiec 2025

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 przeciwko interleukinie (IL)-12/23, 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. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

Produkt leczniczy WEZENLA jest wskazany w leczeniu umiarkowanych do ciężkich postaci łuszczyicy 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 $\alpha$ .

### **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 ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (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 6 lat i starszych 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 ( $\geq 65$ lat)*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (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 i młodzieży o masie ciała poniżej 40 kg. 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 o masie ciała co najmniej 40 kg 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 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 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 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 zakażenia 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).

### Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

#### *Układowe*

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

#### *Oddechowe*

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

### Zdarzenia sercowo-naczyniowe

W badaniu obserwacyjnym po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu u pacjentów z łuszczycą narażonych na działanie ustekinumabu obserwowano zdarzenia sercowo-naczyniowe, w tym zawał mięśnia sercowego i incydent naczyniowo-mózgowy. Podczas leczenia 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 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 toczeniem, należy przerwać stosowanie ustekinumabu i rozpocząć odpowiednie leczenie.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku ( $\geq 65$ lat)*

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

#### Polisorbat 80

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, 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 $\alpha$  u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF $\alpha$  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 czasie ciąży.

Ustekinumab przenika przez łożysko i był wykrywany w surowicy niemowląt urodzonych przez pacjentki leczone ustekinumabem w czasie 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 noworodków 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**

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 (> 5%) ustekinumabu u dorosłych w kontrolowanych okresach badań klinicznych dotyczących łuszczycy, łuszczycowego zapalenia stawów, choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, były stany zapalne jamy nosowo-gardłowej i ból głowy. Większość z nich była łagodna i nie było konieczne przerwanie leczenia w trakcie badania klinicznego. 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**

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
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: łuszczycza krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczające zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczень rumieniowaty

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość występowania: działanie niepożądane</b>
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 Niezbyst często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

\* patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

## Opis wybranych działań niepożądanych

### *Zakażenia*

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

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C  
PL-02 222 Warszawa  
Tel.: + 48 22 49 21 301  
Faks: + 48 22 49 21 309  
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

## **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 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*)  $\geq 20$ , 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.

Pierwszorzędowym 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
<b>Badanie 1 nad łuszczycą</b>					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) <sup>a</sup>	220 (86%) <sup>a</sup>	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) <sup>a</sup>	170 (66%) <sup>a</sup>	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) <sup>a</sup>	94 (37%) <sup>a</sup>	123 (49%)	135 (56%)
PGA <sup>b</sup> brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) <sup>a</sup>	156 (61%) <sup>a</sup>	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów $\leq 100$ 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
<b>Badanie 2 nad łuszczycą</b>					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) <sup>a</sup>	367 (89%) <sup>a</sup>	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) <sup>a</sup>	311 (76%) <sup>a</sup>	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) <sup>a</sup>	209 (51%) <sup>a</sup>	178 (45%)	217 (54%)
PGA <sup>b</sup> brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) <sup>a</sup>	300 (73%) <sup>a</sup>	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%)

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

<sup>b</sup> 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%) <sup>a</sup>
PASI 75 odpowiedź N (%)	197 (57%)	141 (67%) <sup>b</sup>	256 (74%) <sup>a</sup>
PASI 90 odpowiedź N (%)	80 (23%)	76 (36%) <sup>a</sup>	155 (45%) <sup>a</sup>
PGA brak lub minimalne objawy N (%)	170 (49%)	136 (65%) <sup>a</sup>	245 (71%) <sup>a</sup>
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%)

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

<sup>b</sup> 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 ( $\geq 5$  stawów z obrzękiem i  $\geq 5$  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 ( $\leq 25$  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) $\alpha$  nie było dozwolone. W badaniu 2. większość pacjentów (58%, n = 180) było wcześniej leczonych za pomocą co najmniej jednego antagonisty czynnika martwicy nowotworów (TNF) $\alpha$ , z czego ponad 70% przerwało w dowolnym czasie leczenie przeciw-TNF $\alpha$  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 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
<b>Liczba randomizowanych pacjentów</b>	<b>206</b>	<b>205</b>	<b>204</b>	<b>104</b>	<b>103</b>	<b>105</b>
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) <sup>a</sup>	101 (50%) <sup>a</sup>	21 (20%)	45 (44%) <sup>a</sup>	46 (44%) <sup>a</sup>
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) <sup>a</sup>	57 (28%) <sup>a</sup>	7 (7%)	18 (17%) <sup>b</sup>	24 (23%) <sup>a</sup>
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) <sup>a</sup>	29 (14%) <sup>a</sup>	3 (3%)	7 (7%) <sup>c</sup>	9 (9%) <sup>c</sup>
<i>Liczba pacjentów z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) <sup>a</sup>	93 (62%) <sup>a</sup>	4 (5%)	41 (51%) <sup>a</sup>	45 (56%) <sup>a</sup>
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) <sup>a</sup>	65 (44%) <sup>a</sup>	3 (4%)	24 (30%) <sup>a</sup>	36 (44%) <sup>a</sup>
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) <sup>a</sup>	62 (42%) <sup>a</sup>	2 (3%)	24 (30%) <sup>a</sup>	31 (38%) <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów <math>\leq 100</math> kg</b>	<b>154</b>	<b>153</b>	<b>154</b>	<b>74</b>	<b>74</b>	<b>73</b>
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Liczba pacjentów z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
<b>Liczba pacjentów <math>&gt; 100</math> kg</b>	<b>52</b>	<b>52</b>	<b>50</b>	<b>30</b>	<b>29</b>	<b>31</b>
Odpowiedź ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Liczba pacjentów z <math>\geq 3\%</math> BSA<sup>d</sup></i>	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> p = NS

<sup>d</sup> 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 $\alpha$ , którzy otrzymywali ustekinumab, uzyskali lepsze odpowiedzi w 24. tygodniu niż pacjenci otrzymujący placebo (odpowiedź ACR 20 w 24. tygodniu dla 45 mg i 90 mg wyniosła, odpowiednio 37% i 34% w porównaniu do placebo 15%;  $p < 0,05$ ), i utrzymywały się one do 52. tygodnia.

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

#### Odpowiedź radiograficzna

Uszkodzenia strukturalne w rękach i nogach wykazano w zmianie całkowitej punktacji van der Heijde-Sharp (vdH-S), zmodyfikowanej dla PsA przez dodanie dystalnych stawów międzypaliczkowych rąk, w porównaniu do wartości początkowych. Dokonano wcześniejszej zintegrowanej analizy łączącej dane od 927 osób z obu badań PsA 1 i 2. Ustekinumab wykazał istotne statystycznie zmniejszenie postępu uszkodzeń strukturalnych w porównaniu do placebo, co zmierzono jako zmianę od punktu początkowego do tygodnia 24. całkowitej zmodyfikowanej punktacji vdH-S (średni  $\pm$  SD wynik wyniósł  $0,97 \pm 3,85$  w grupie placebo w porównaniu do, odpowiednio  $0,40 \pm 2,11$  i  $0,39 \pm 2,40$  w grupach stosujących ustekinumab w dawce 45 mg ( $p < 0,05$ ) i 90 mg ( $p < 0,001$ ). Działanie to wykazano w badaniu PsA 1. Działanie to uważa się za niezależne od jednoczesnego stosowania MTX i utrzymywało się ono do 52. tygodnia (zintegrowana analiza) i 100. tygodnia (badanie PsA 1).

#### Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

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

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

#### Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań ustekinumabu w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów. Nie badano stosowania wstrzykiwacza w populacji dzieci i młodzieży z łuszczycą i nie jest on zalecany do stosowania u tych pacjentów.

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  $\geq 220$  i  $\leq 450$ ). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylnych indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędowym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI  $\geq 100$  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 $\alpha$ . Około 48% pacjentów miało niepowodzenie 1. wcześniejszej terapii anty-TNF $\alpha$ , a 52% miało niepowodzenie 2. lub 3. wcześniejszych terapii anty-TNF $\alpha$ . 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 $\alpha$ .

Pacjenci w badaniu UNITI-2 mieli niepowodzenie co najmniej jednej konwencjonalnej terapii, w tym kortykosteroidami lub lekami immunomodulującymi i nie otrzymywali wcześniej anty-TNF- $\alpha$  (68,6%) lub otrzymywali wcześniej anty-TNF $\alpha$ , 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%) <sup>a</sup>	41 (19,6%)	84 (40,2%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 6. tydzień	53 (21,5%)	84 (33,7%) <sup>b</sup>	60 (28,7%)	116 (55,5%) <sup>a</sup>
Odpowiedź kliniczna (100 punktów), 8. tydzień	50 (20,2%)	94 (37,8%) <sup>a</sup>	67 (32,1%)	121 (57,9%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 3. tydzień	67 (27,1%)	101 (40,6%) <sup>b</sup>	66 (31,6%)	106 (50,7%) <sup>a</sup>
Odpowiedź 70 punktów, 6. tydzień	75 (30,4%)	109 (43,8%) <sup>b</sup>	81 (38,8%)	135 (64,6%) <sup>a</sup>

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 $\alpha$

\*\* Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

<sup>a</sup> p < 0,001

<sup>b</sup> 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 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 <sup>†</sup>	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 <sup>†</sup>
Remisja kliniczna	36%	53% <sup>a</sup>	49% <sup>b</sup>
Odpowiedź kliniczna	44%	59% <sup>b</sup>	58% <sup>b</sup>
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% <sup>a</sup>	43% <sup>c</sup>
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) <sup>a</sup>	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 <sup>‡</sup>	44% (31/70)	63% (45/72) <sup>c</sup>	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF $\alpha$	49% (25/51)	65% (34/52) <sup>c</sup>	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 <sup>§</sup>	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

<sup>†</sup> Pacjenci z odpowiedzią kliniczną 100 punktów na ustekinumab na początku leczenia podtrzymującego

<sup>‡</sup> Pacjenci z niepowodzeniem konwencjonalnego leczenia, lecz nie leczenia anty-TNF $\alpha$

<sup>§</sup> Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF $\alpha$

<sup>a</sup> p < 0,01

<sup>b</sup> p < 0,05

<sup>c</sup> 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  $\geq$  220 punktów oraz zwiększenie o  $\geq$  100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

Pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi klinicznej na indukcję leczenia ustekinumabem w 8. tygodniu w badaniach indukcji UNITI-1 i UNITI-2 (476 pacjentów), włączono do nierandomizowanej fazy badania leczenia podtrzymującego (IM-UNITI) i podawano im wtedy podskórnym 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. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana początkowego wyniku w uproszczonej skali zmian endoskopowych i ich nasilenia w chorobie Crohna (ang. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), skali złożonej z 5 segmentów krętniczno-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 klirensom 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 chorobą Crohna. 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 ustrojowego (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 stacjonarym  $C_{\text{trough}}$  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  $\sim 6$  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 stacjonarym 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 stacjonarym uzyskiwane podczas podawania dawki 90 mg co 8 tygodni wiązały się z większymi odsetkami remisji klinicznej w porównaniu z minimalnymi stężeniami ustekinumabu w stanie stacjonarym uzyskiwanymi podczas podawania dawki 90 mg co 12 tygodni.

#### Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

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

#### Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna, 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.

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), dekstrometorfan (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

Wstrzykiwacz z roztworem produktu leczniczego WEZENLA nie powinien być wstrząsany. 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 jest on przebarwiony, 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**

Lipiec 2025

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