PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E 433) u svakoj doznoj jedinici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svjetložuta. Otopina ima pH vrijednost od približno 6,0 i osmolalnost od približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Crohnova bolest u odraslih

WEZENLA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

WEZENLA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

WEZENLA koncentrat za otopinu za infuziju je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti. WEZENLA koncentrat za otopinu za infuziju se smije upotrebljavati samo za intravensku uvodnu dozu.

Doziranje

Odrasli

Crohnova bolest

Liječenje lijekom WEZENLA treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenom na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka WEZENLA od 130 mg kako je navedeno u tablici 1 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 1. Inicijalno intravensko doziranje lijeka WEZENLA

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	**Preporučena doza[a]**	**Broj bočica lijeka WEZENLA od 130 mg**
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Približno 6 mg/kg

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za WEZENLA otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg)

Liječenje lijekom WEZENLA treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenom na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka WEZENLA od 130 mg, kako je navedeno u tablici 2 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 2. Inicijalno intravensko doziranje lijeka WEZENLA

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	**Preporučena doza[a]**	**Broj bočica lijeka WEZENLA od 130 mg**
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Približno 6 mg/kg

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek WEZENLA otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

WEZENLA 130 mg je samo za intravensku primjenu. Treba se primijeniti tijekom najmanje jednog sata. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka WEZENLA u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom WEZENLA u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. WEZENLA se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka WEZENLA. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka WEZENLA. Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a WEZENLA se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka WEZENLA mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom bile su zapažene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju, bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se uoči ozbiljna ili po život opasna reakcija, mora se uvesti prikladno liječenje i ustekinumab se mora prestati primjenjivati.

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom WEZENLA, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom WEZENLA. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom WEZENLA barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom WEZENLA ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijeka WEZENLA ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li WEZENLA utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom WEZENLA se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom

Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj natrija

WEZENLA sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, WEZENLA se razrjeđuje otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80

WEZENLA sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,40 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom WEZENLA.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo)

tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje s lijekom WEZENLA mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom WEZENLA za ženu.

Plodnost

Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 3 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju

U ispitivanjima uvodnog intravenskog liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nisu bili prijavljeni događaji anafilaksije ili druge ozbiljne reakcije na infuziju nakon jedne intravenske doze. U tim ispitivanjima, 2,2% od 785 bolesnika koji su primali placebo i 1,9% od 790 bolesnika liječenih preporučenom dozom ustekinumaba prijavilo je štetne događaje koji su se pojavili tijekom ili unutar jednog sata od infuzije. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno s 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Profil sigurnosti u toj kohorti (n = 71) u načelu je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da

prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

WEZENLA je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgGlκ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T- stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija

Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti tablicu 1, dio 4.2), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgublili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 4). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 4. Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33.7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom
** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za WEZENLA otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki ili napunjenoj brizgalici).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5. Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja
† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja
‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija
§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili ustekinumab u dozi od 90 mg supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule

U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom ustekinumaba u bolesnika s Crohnovom bolesti. Nije zabilježena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg primijenjenim supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1% (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8% (45/48).

U tablici 6 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 6. Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25**	**Ukupan broj bolesnika N = 48**
Klinička remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinički odgovor†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odgovor£	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

***** Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova.
§ Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.
† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥ 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.
£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥ 50% ili SES-CD rezultata ≤ 2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥ 3.

Prilagodba učestalosti doziranja

Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i doživjeli gubitak odgovora (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena kraćem intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100% (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil režima uvodne doze i oba režima održavanja doze u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine od najmanje 40 kg usporediv je s onim utvrđenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu

Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon preporučene intravenske uvodne doze, medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu, uočen 1 sat nakon infuzije, bio je 126,1 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s Crohnovom bolesti, psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa.

Linearnost doza

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre.

Nisu provedena posebna ispitivanja s intravenskim ustekinumabom u starijih ili pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450

Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Serumske koncentracije ustekinumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg liječenih preporučenom dozom temeljenom na tjelesnoj težini općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti liječenoj dozom za odrasle temeljenom na tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

EDTA dinatrijeva sol dihidrat
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
L-metionin
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.
WEZENLA se treba razrijediti jedino s 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida.
WEZENLA se ne smije primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon razrjeđivanja dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine između 0,86 mg/ml i 2,60 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi 15 °C – 25 °C. Ne vraćati u hladnjak.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik kontaminacije mikroorganizmima, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

26 ml otopine u bočici od 30 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj čepom od elastomera.

WEZENLA je dostupna u pakiranju s 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u bočici lijeka WEZENLA ne smije se tresti. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati radi prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice.

Razrjeđivanje

WEZENLA koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti i pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka WEZENLA koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 4.2, tablicu 1). Jedna bočica lijeka WEZENLA od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba. Koristite samo cijele (nekorištene) bočice lijeka WEZENLA.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka WEZENLA koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka WEZENLA koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka WEZENLA iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrečići treba biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije primjene. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim, sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju
WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju

Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u svakoj doznoj jedinici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju

Otopina za injekciju.

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju.

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta. Otopina ima pH vrijednost od približno 6,0 i osmolalnost od približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

WEZENLA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza

WEZENLA je indicirana za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

WEZENLA, primijenjena samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indicirana je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest u odraslih

WEZENLA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

WEZENLA je indicirana za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju.

4.2 Doziranje i način primjene

WEZENLA je namijenjena za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je WEZENLA indicirana.

Doziranje

Plak psorijaza

Liječenje lijekom WEZENLA preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg

Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, tablicu 4).

Psorijatični artritis (PsA)

Liječenje lijekom WEZENLA preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece s psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji)

Preporučena doza lijeka WEZENLA temeljena na tjelesnoj težini prikazana je u nastavku (vidjeti tablicu 1 i 2). WEZENLA se mora primjeniti supkutano u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica 1. Preporučena doza lijeka WEZENLA za pedijatrijsku psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumena injekcije (ml) za bolesnike tjelesne težine < 60 kg treba primijeniti sljedeću formulu: tjelesna težina (kg) × 0,0083 (ml/kg) ili vidjeti tablicu 2. Dobiveni volumen treba zaokružiti na najbližih 0,01 ml i primijeniti koristeći graduiranu štrcaljku volumena 1 ml. Za pedijatrijske bolesnike koji trebaju primiti manje od pune doze od 45 mg dostupna je bočica od 45 mg.

Tablica 2. Injekcijski volumeni lijeka WEZENLA za pedijatrijske bolesnike s psorijazom < 60 kg

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (ml)
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

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmotriti prekid liječenja.

Odrasli

Crohnova bolest

U režimu liječenja, prva doza lijeka WEZENLA se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena lijeka WEZENLA u dozi od 90 mg treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja ustekinumabom. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje ustekinumabom, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine od najmanje 40 kg)

U režimu liječenja prva doza lijeka WEZENLA se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka WEZENLA treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prilagodbe doze ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori, spojevi 5-aminosalicilatne kiseline (5-ASA), antibiotici i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom WEZENLA. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom WEZENLA ti se lijekovi mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

WEZENLA 45 mg u bočicama ili 45 mg i 90 mg u napunjenim štrcaljkama se primjenjuje samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati lijek WEZENLA nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu lijeka WEZENLA prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Radi daljnjih uputa o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka WEZENLA u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom WEZENLA u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. WEZENLA se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka WEZENLA. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka WEZENLA. Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a WEZENLA se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka WEZENLA mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom WEZENLA, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette- Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom WEZENLA. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom WEZENLA barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom WEZENLA ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijek WEZENLA ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li WEZENLA utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom WEZENLA se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom

Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Polisorbat 80

WEZENLA sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom WEZENLA.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke

koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje s lijekom WEZENLA mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom WEZENLA za ženu.

Plodnost

Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 3 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 3. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	**Učestalost: nuspojave**
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik- godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze i psorijatičnog artritisa s ustekinumabom, osip i urtikarija pojedinačno su primijećeni kod < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno u 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Pedijatrijski bolesnici s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna, provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Profil sigurnosti u toj kohorti (n = 71) u načelu je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

WEZENLA je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgGlκ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina IL-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T- stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija

Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza (odrasli bolesnici)

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, sa zaslijepljenim procijeniteljem, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primili su

placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na početnu vrijednost), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (u dozi od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procjenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12-tjednog, aktivnim lijekom kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom u dozi od 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom u dozi od 90 mg u tjednima 0 i 4.

Početne značajke bolesti bile su uglavnom konzistentne između svih liječenih skupina u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom početnog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom polazne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area*, BSA) ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanja psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanje psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primjećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bio je omjer bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 4 i 5).

Tablica 4. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			**Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)**	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).
[b] PGA = (engl. *Physician Global Assessment*) = Globalna procjena liječnika.

Tablica 5. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGAb pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.
[b] p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem (p < 0,001). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na primanje placeba (prekid liječenja) (p < 0,001). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je

do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), sažetih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (odrasli bolesnici)

Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 972 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili antireumatskim lijekovima koja modificiraju tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom u dozi od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi

Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 6 u nastavku.

Tablica 6. Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			**Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2**		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broje bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS
[d] Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab u dozi od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor

Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem

Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Omjer bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom.
Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijska plak psorijaza

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, te kvalitete života povezane sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u dobi od 6 godina i starijih.

Adolescentni bolesnici (12 – 17 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitivana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili ili placebo (n = 37), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 36) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba (n = 37) u obliku supkutane injekcije u 0. i 4. tjednu, a zatim je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana (q12w). U 12. tjednu, bolesnici liječeni placebom prešli su na primanje ustekinumaba.

Bolesnici s PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), promjenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) u 12. tjednu. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem, u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 7).

Nakon prve primjene ispitivanog pripravka, svim bolesnicima je praćena djelotvornost liječenja do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA skor čist (0) ili minimalan (1) i udjelom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje skupina liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve posjete nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52. tjedan (vidjeti tablicu 7).

Tablica 7. Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. i 52. tjednu

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS) (dob od 12 do 17 godina)			
	12. tjedan		**52. tjedan**
	Placebo	**Preporučena doza ustekinumaba**	**Preporučena doza ustekinumaba**
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomiziranih bolesnika	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%)[a]	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%)[a]	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%)[a]	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%)[a]	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%)[a]	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1[b]	6 (16,2%)	18 (50,0%)[c]	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD)[d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$
[b] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za procjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 indicira da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.
[c] $p = 0,002$
[d] PedsQL: PedsQL Zbroj ukupne skale je općenita mjera kvalitete života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu u djece i adolescenata. Za placebo skupinu u 12. tjednu, N = 36
[e] $p = 0,028$

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja kroz 12. tjedan, djelotvornost u primarnoj mjeri ishoda (69,4% odnosno 67,6%) je općenito bila usporediva u obje skupine, s preporučenom dozom i s polovinom preporučene doze, premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu za višu razinu kriterija učinkovitosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna, djelotvornost je općenito bila više i bolje održana u skupini koja je primala preporučenu dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen skroman gubitak djelotvornosti prema kraju svakog 12 tjednog intervala primjene. Sigurnosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze bili su usporedivi.

Djeca (6 – 11 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitivala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 s jednom ispitivanom skupinom (CADMUS Jr.). Bolesnici su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba

(vidjeti dio 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanom injekcijom u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 te zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju. Približno 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su do 12. tjedna postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednosti dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. tjedna. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem (vidjeti tablicu 8).

U svih je bolesnika praćena djelotvornost liječenja tijekom razdoblja do 52 tjedna nakon prve primjene ispitivanog lijeka. Udio bolesnika kod kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. tjednu, pri prvom posjetu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA skor 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. tjedna (vidjeti tablicu 8).

Tablica 8. Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (dob od 6 do 11 godina)		
	12. tjedan	**52. tjedan**
	Preporučena doza ustekinumaba	**Preporučena doza ustekinumaba**
	N (%)	N (%)
Uključeni bolesnici	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI[a]		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

[a] CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim

odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgublili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 9). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 9. Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova
* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom
** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 10).

Tablica 10. Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana** **N = 128†**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana** **N = 129†**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

***** Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja

† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija

§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju

[a] $p < 0,01$

[b] $p < 0,05$

[c] nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili ustekinumab u dozi od 90 mg supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease,* SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = - 2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = - 0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule

U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u udnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolesti, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine od najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je

slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg primijenjenim supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1% (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8% (45/48).

U tablici 11 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 11. Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25**	**Ukupan broj bolesnika N = 48**
Klinička remisija*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida§	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinički odgovor†	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskopski odgovor£	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova.
§ Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.
† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥ 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.
£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥ 50% ili SES-CD rezultat ≤ 2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥ 3.

Prilagodba učestalosti doziranja

Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i doživjeli gubitak odgovora (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena kraćem intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100% (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil režima uvodne doze i oba režima održavanja doze u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine od najmanje 40 kg usporediv je s onim utvrđenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu

Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bilo je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika s psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika s psorijazom.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika s psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika s psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje

Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika s psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke

ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 μg/ml do 2,24 μg/ml i od 0,61 μg/ml do 0,76 μg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku

U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika s psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika s psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja na starijim bolesnicima.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika s psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo indikacija o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke ili napunjene brizgalice bila je usporediva.

Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika s psorijazom liječenih dozom za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba kod pedijatrijskih bolesnika s psorijazom u dobi od 12 do 17 godina (CADMUS) liječenih s pola preporučene doze temeljene na tjelesnoj težini bile su općenito niže od onih kod odraslih bolesnika.

Serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg bile su usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti.

Regulacija enzima CYP450

Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju

3 godine

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

3 godine

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

3 godine

Pojedinačne napunjene štrcaljke ili bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka ili bočica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja upotrijebljene štrcaljke ili bočice. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka ili bočica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku ili bočicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.

Kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine nakon izvlačenja u jednokratnu štrcaljku dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi 15 °C – 25 °C. Ne vraćati u hladnjak.

S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja pripremljene otopine odgovornost su korisnika.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Bočicu ili napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke ili bočice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju

0,5 ml otopine u bočici od 2 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj čepom od elastomera.

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljku

0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom igle. Štrcaljka je opremljena automatskim štitnikom za iglu.

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljku

1 mL otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i kapicom igle. Štrcaljka je opremljena automatskim štitnikom za iglu.

WEZENLA je dostupna u pakiranju sa 1 bočicom ili u pakiranju sa 1 napunjenom štrcaljkom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka WEZENLA u bočici ili napunjenoj štrcaljki ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, mora se omogućiti da WEZENLA dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

WEZENLA ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u bočici ili štrcaljki ne smije primijeniti. WEZENLA se isporučuje u obliku sterilne bočice za jednokratnu upotrebu ili napunjene štrcaljke za jednokratnu upotrebu. Štrcaljka, igla i bočica nikada se ne smiju ponovo upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Kod primjene jednodozne bočice preporučuje se korištenje štrcaljke volumena 1 ml i igle veličine 27 G / 13 mm.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

EU/1/24/1823/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u svakoj doznoj jedinici.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Otopina za injekciju (ConfiPen).

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Otopina za injekciju (ConfiPen).

Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta. Otopina ima pH vrijednost od približno 6,0 i osmolalnost od približno 280 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

WEZENLA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

WEZENLA, primijenjena samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indicirana je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

WEZENLA je indicirana za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNFα.

4.2 Doziranje i način primjene

WEZENLA je namijenjena za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je WEZENLA indicirana.

Doziranje

Plak psorijaza

Liječenje lijekom WEZENLA preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg

Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, tablicu 2).

Psorijatični artritis (PsA)

Liječenje lijekom WEZENLA preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene WEZENLA u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece s psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene. Primjena napunjene brizgalice nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika. Za informacije o doziranju i načinu primjene u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 i više godina s psorijazom vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za napunjenu štrcaljku.

Crohnova bolest

U režimu liječenja, prva doza lijeka WEZENLA se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena lijeka WEZENLA u dozi od 90 mg treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja ustekinumabom. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje ustekinumabom, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. Primjena napunjenom brizgalicom nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje u pedijatrijskih bolesnika. Za informacije o doziranju i načinu primjene u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za koncentrat za otopinu za infuziju i napunjenu štrcaljku.

Način primjene

WEZENLA 45 mg i 90 mg u napunjenim brizgalicama se primjenjuje samo supkutanom injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami injicirati lijek WEZENLA nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove njegovatelje da primijene propisanu količinu lijeka WEZENLA prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Radi daljnjih uputa o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene lijeka WEZENLA u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom WEZENLA u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. WEZENLA se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene lijeka WEZENLA. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene lijeka WEZENLA. Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a WEZENLA se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena lijeka WEZENLA mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja lijekom WEZENLA, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette- Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom WEZENLA. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje lijekom WEZENLA barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke

koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju lijek WEZENLA mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom WEZENLA ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i lijek WEZENLA ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li WEZENLA utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritrodermna psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom WEZENLA se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom

Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Stariji (≥ 65 godina)

Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Polisorbat 80

WEZENLA sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s lijekom WEZENLA.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MXT-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNFα lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNFα lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje s lijekom WEZENLA mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom WEZENLA za ženu.

Plodnost

Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 1 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000), vrlo rijetko (< 1/10 000) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 1. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, eksfolijacija kože, akne Rijetko: eksfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik- godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze i psorijatičnog artritisa s ustekinumabom, osip i urtikarija pojedinačno su primijećeni kod < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u Dodatku V.

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

WEZENLA je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgGlκ monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina IL-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunosnih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T- stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis i na Crohnovu bolest kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

Imunizacija

Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Plak psorijaza (odrasli bolesnici)

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, sa zaslijepljenim procijeniteljem, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primili su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na početnu vrijednost), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (u dozi od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procjenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12-tjednog, aktivnim lijekom kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom u dozi od 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom u dozi od 90 mg u tjednima 0 i 4.

Početne značajke bolesti bile su uglavnom konzistentne između svih liječenih skupina u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom početnog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom polazne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area,* BSA) ≥ 20, medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*, DLQI) od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanja psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanje psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primjećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bio je omjer bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 2 i 3).

Tablica 2. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			**Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)**	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).

[b] PGA = (engl. *Physician Global Assessment*) = Globalna procjena liječnika.

Tablica 3. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	**Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)**	
		45 mg	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGAb pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0,001$ za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.
[b] $p = 0,012$ za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem ($p < 0,001$). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na primanje placeba (prekid liječenja) ($p < 0,001$). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), sažetih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (odrasli bolesnici)

Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 972 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili antireumatskim lijekovima koja modificiraju tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom u dozi od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF)α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, n = 180) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNFα lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNFα liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi

Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 4 u nastavku.

Tablica 4. Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			**Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2**		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj randomiziranih bolesnika	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Broj bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2		
	placebo	**45 mg**	**90 mg**	**placebo**	**45 mg**	**90 mg**
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Broje bolesnika s ≥ 3% BSA[d]	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] $p = NS$
[d] Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom ≥ 3% površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNFα lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab u dozi od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor

Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost ± SD bod bio je 0,97 ± 3,85 u placebo skupini u usporedbi s 0,40 ± 2,11 i 0,39 ± 2,40 u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem

Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima ≥ 0,3 od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Omjer bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom.
Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritisom. Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji s psorijazom te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNFα terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNFα terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNFα terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgublili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNFα terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF-α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNFα terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (vidjeti tablicu 5). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se

poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 5. Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI-2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Preporučena doza ustekinumaba N = 249**	**Placebo N = 209**	**Preporučena doza ustekinumaba N = 209**
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji
Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova
* Neuspješno liječenje anti-TNFα terapijom
** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6. Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* **N = 131[†]**	**90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128[†]**	**90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129[†]**
Klinička remisija	36%	53%[a]	49%[b]
Klinički odgovor	44%	59%[b]	58%[b]
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47%[a]	43%[c]
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002[‡]	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNFα terapiju	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001[§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja
† Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja
‡ Bolesnici u kojih je konvencinalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNFα terapija
§ Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNFα terapiju
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili ustekinumab u dozi od 90 mg supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili primjenom ustekinumaba, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease,* SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonalnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = - 2,8) nego u placebo skupini (n = 97, srednja vrijednost promjena = - 0,7, p = 0,012).

Odgovor fistule

U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50% smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u udnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebu.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebom. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebom. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolesti, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest. Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bilo je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika s psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2% kod bolesnika s psorijazom.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (Vz) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika s psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika s psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje

Profili vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika s psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku

U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika s psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika s psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja na starijim bolesnicima.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika s psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijati bio je unutar ± 20% tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo indikacija o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Bioraspoloživost ustekinumaba nakon primjene putem štrcaljke ili napunjene brizgalice bila je usporediva.

Napunjena brizgalica nije se ispitivala u pedijatrijskoj populaciji te se ne preporučuje za primjenu u pedijatrijskih bolesnika.

Regulacija enzima CYP450

Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u makaki majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

3 godine

Pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja (novi rok valjanosti). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se napunjena brizgalica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Napunjenu brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzavati.
Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

0,5 ml otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, ugrađenoj u brizgalicu.

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

1 mL otopine u napunjenoj štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika, ugrađenoj u brizgalicu.

WEZENLA je dostupna u pakiranju sa 1 napunjenom brizgalicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka WEZENLA u napunjenoj brizgalici ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati radi moguće prisutnosti vidljivih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, mora se omogućiti da WEZENLA dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

WEZENLA ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrijebljena količina lijeka koja je preostala u brizgalici ne smije primijeniti. WEZENLA se isporučuje u obliku sterilne napunjene brizgalice za jednokratnu upotrebu. Ista napunjena brizgalica nikada se ne smije ponovo upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/24/1823/005

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

EU/1/24/1823/006

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 20. lipnja 2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove https://www.ema.europa.eu.

PRILOG II.

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Sjedinjene Američke Države

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Za intravensku primjenu nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/004

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.
Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

130 mg/26 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA BOČICU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WEZENLA 45 mg bočica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA BOČICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WEZENLA 45 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg injekcija
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE<, OZNAKE DONACIJE I PROIZVODA>

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU ŠTRCALJKU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WEZENLA 90 mg štrcaljka

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

NAPUNJENA ŠTRCALJKA U BLISTERU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 90 mg injekcija
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Amgen

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO



PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE ŠTRCALJKE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
1 napunjena brizgalica (ConfiPen)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Pritisnite kako biste otvorili.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/005

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WEZENLA 45 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA ZA NAPUNJENU BRIZGALICU

1. NAZIV LIJEKA

WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena brizgalica sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
1 napunjena brizgalica (ConfiPen)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Za supkutanu primjenu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Pritisnite kako biste otvorili.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Ne zamrzavati.
Čuvati napunjenu brizgalicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1823/006

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

WEZENLA 90 mg brizgalica

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

WEZENLA 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i -svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je WEZENLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA
3. Kako će Vam WEZENLA biti primijenjena
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek WEZENLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WEZENLA i za što se koristi

Što je WEZENLA
WEZENLA sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

WEZENLA pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se WEZENLA koristi
WEZENLA se koristi za liječenje umjerene do teške Crohnove bolesti u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg.

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti WEZENLA za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA

Nemojte primjenjivati lijek WEZENLA
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek WEZENLA. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka WEZENLA. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
WEZENLA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka WEZENLA. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka WEZENLA, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lijek WEZENLA**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka WEZENLA oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju ili ako imate abnormalne otvore na koži (fistule)**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom WEZENLA nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li WEZENLA utjecati na njih.
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
WEZENLA se ne preporučuje za primjenu kod djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine od manje od 40 kg, jer nije ispitivana u toj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i WEZENLA
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje WEZENLA.

- ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom WEZENLA prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih lijeku WEZENLA u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka WEZENLA u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek WEZENLA te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka WEZENLA, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- WEZENLA može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek WEZENLA, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek WEZENLA – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

WEZENLA sadrži natrij
WEZENLA sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego Vam se primijeni, WEZENLA se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na dijeti koja zahtijeva nizak unos natrija.

WEZENLA sadrži polisorbat 80
WEZENLA sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,40 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će Vam WEZENLA biti primijenjena

WEZENLA je namijenjena za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u dijagnozi i liječenju Crohnove bolesti.

WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primijenit će Vam liječnik, putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu) tijekom najmanje jednog sata. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijek WEZENLA primjenjuje
Liječnik će odrediti koju dozu lijeka WEZENLA trebate primiti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Djeca s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg
- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje WEZENLA
- Prvu dozu lijeka WEZENLA za liječenje Crohnove bolesti daje liječnik u obliku infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu).

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni lijeka WEZENLA.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek WEZENLA
Ako zaboravite ili propustite doći na zakazanu primjenu doze lijeka, kontaktirajte svog liječnika i ponovno dogovorite posjetu.

Ako prestanete primjenjivati lijek WEZENLA
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka WEZENLA. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - otežano disanje ili gutanje
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

Reakcije povezane s infuzijom – Ako se liječite zbog Crohnove bolesti, prva doza lijeka WEZENLA daje se putem infuzije kap po kap (drip) u venu (infuzija u venu). Neki bolesnici su doživjeli ozbiljnu alergijsku reakciju tijekom infuzije.

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek WEZENLA.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- Infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

WEZENLA može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete lijek WEZENLA. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati lijek WEZENLA dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek WEZENLA

- WEZENLA 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se u bolnici ili na klinici i bolesnik ga neće morati čuvati ili rukovati s njime.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice lijeka WEZENLA. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

WEZENLA je samo za jednokratnu upotrebu. Sva razrijeđena otopina za infuziju ili sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što WEZENLA sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80 (E 433), saharoza, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) i voda za injekcije.

Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja
WEZENLA je bistri do opalescentni, bezbojni do svijetložuti koncentrat za otopinu za infuziju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 30 ml. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Proizvođač
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za razrjeđivanje:

WEZENLA koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti putem infuzije zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka WEZENLA koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 3, tablicu 1, tablicu 2). Jedna bočica lijeka WEZENLA od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka WEZENLA koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka WEZENLA koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka WEZENLA iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje

Ukoliko je potrebno, razrijeđena infuzijska otopina se može čuvati na sobnoj temperaturi.
Nakon razrjeđivanja dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine između 0,86 mg/ml i 2,60 mg/ml tijekom 24 sata na temperaturi 15 °C – 25 °C. Nemojte vraćati u hladnjak. Nemojte zamrzavati.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati lijek WEZENLA, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je WEZENLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA
3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek WEZENLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WEZENLA i za što se koristi

Što je WEZENLA
WEZENLA sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

WEZENLA pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se WEZENLA koristi
WEZENLA se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. WEZENLA će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

WEZENLA se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

WEZENLA se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti lijek WEZENLA radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti WEZENLA za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA

Nemojte primjenjivati lijek WEZENLA
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek WEZENLA. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka WEZENLA. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
WEZENLA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka WEZENLA. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka WEZENLA, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lijek WEZENLA**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka WEZENLA oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju.**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom WEZENLA nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li WEZENLA utjecati na njih.
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih Tustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
WEZENLA se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i WEZENLA
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje WEZENLA.
- ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom WEZENLA prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih lijeku WEZENLA u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka WEZENLA u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA u trudnoći.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek WEZENLA te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka WEZENLA, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- WEZENLA može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek WEZENLA, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek WEZENLA – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

WEZENLA sadrži polisorbat 80
WEZENLA sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA

WEZENLA je namijenjena za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je WEZENLA namijenjena.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijek WEZENLA primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka WEZENLA potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijek WEZENLA. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka WEZENLA primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka WEZENLA svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka WEZENLA koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka WEZENLA po kilogramu tjelesne težine.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka WEZENLA.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka WEZENLA.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka WEZENLA primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka WEZENLA svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje WEZENLA
- WEZENLA se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka WEZENLA mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.

- Međutim u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka WEZENLA. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije lijeka WEZENLA (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete injicirati lijek WEZENLA pogledajte dio „Upute za uporabu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka WEZENLA nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka WEZENLA od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek WEZENLA
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek WEZENLA
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka WEZENLA. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje WEZENLA (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
  - otežano disanje ili gutanje
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek WEZENLA.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

WEZENLA može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući

tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete lijek WEZENLA. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati lijek WEZENLA dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje, svrbež, crvenilo i bol na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba):
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek WEZENLA

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne bočice lijeka WEZENLA također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum kad je bočica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja bočice. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se bočica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Bočicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nakon izvlačenja u jednokratnu štrcaljku, kemijska i fizikalna stabilnost pripremljene otopine dokazana je tijekom 24 sata na temperaturi 15 °C – 25 °C. Nemojte vraćati u hladnjak. S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja tijekom primjene odgovornost su korisnika.
- Nemojte tresti bočice lijeka WEZENLA. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”/„Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

WEZENLA je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što WEZENLA sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), saharoza i voda za injekcije.

Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja
WEZENLA je bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 2 ml. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Proizvođač
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

Upute za uporabu

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka WEZENLA davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka WEZENLA. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati lijek WEZENLA s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti bočice lijeka WEZENLA. Jako protresanje može oštetiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

1. Provjerite količinu bočica i pripremite pribor:

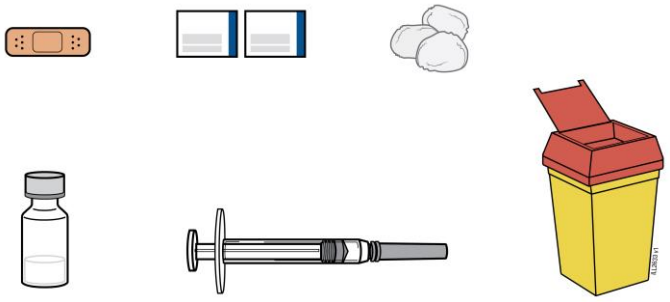
Uzmite bočicu (bočice) iz hladnjaka. Ostavite bočicu da odstoji oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije.

Provjerite bočicu (bočice) kako biste bili sigurni

- da je količina bočica i jačina lijeka ispravna
  - Ako je Vaša doza 45 mg ili manja, dobit ćete jednu bočicu lijeka WEZENLA od 45 mg.
  - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije bočice lijeka WEZENLA od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (na primjer jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom. Za svaku injekciju koristite novu iglu i štrcaljku.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da bočica nije oštećena, a zaštitni poklopac nije slomljen
- da je otopina u bočici bistra do opalescentna i bezbojna do svijetložuta
- da otopina nije promijenila boju, nije zamućena i ne sadrži strane čestice
- da otopina nije smrznuta.

Djeca s pedijatrijskom psorijazom čija je tjelesna težina manja od 60 kilograma, trebaju dozu manju od 45 mg. Budite sigurni da znate odgovarajuću količinu (volumen) koju treba izvaditi iz bočice i tip štrcaljke potreban za doziranje. Ukoliko ne znate potrebnu količinu ili tip štrcaljke, obratite se zdravstvenom radniku za daljnje upute.

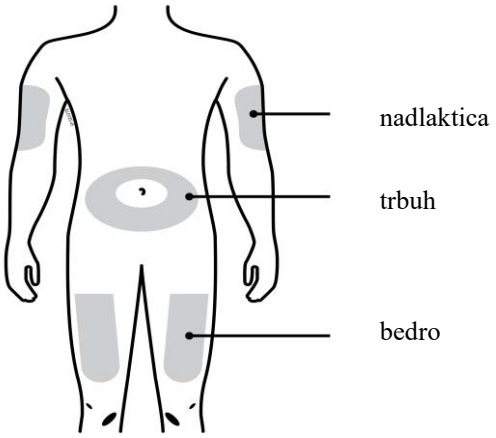
Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje štrcaljku, iglu, antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštrih predmeta (pogledajte sliku 1).



Slika 1

2. Odaberite i pripremite mjesto za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte sliku 2)
- WEZENLA se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primijeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



Površine obojene sivo preporučena su mjesta primjene injekcije.

Slika 2

Pripremite mjesta primjene injekcije
- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- Nemojte ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.

3. Pripremite dozu:

- Skinite poklopac s vrha bočice (pogledajte sliku 3).



Slika 3

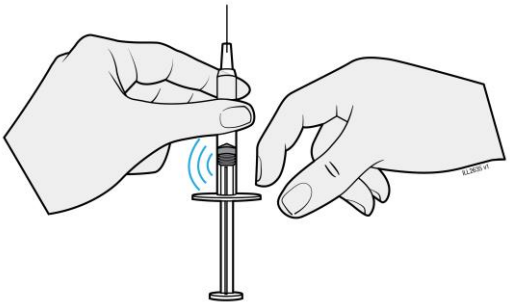
- Nemojte ukloniti čep.
- Očistite čep antiseptičkom maramicom.
- Stavite bočicu na ravnu površinu.
- Uzmite štrcaljku i uklonite poklopac igle.
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne neku površinu.
- Gurnite iglu kroz gumeni čep.
- Okrenite bočicu i štrcaljku naopako.
- Povucite klip štrcaljke kako bi napunili štrcaljku s količinom tekućine iz bočice koju Vam je propisao liječnik.

- Važno je da je igla uvijek u tekućini. Na taj način se sprječava stvaranje mjehurića u štrcaljki (pogledajte sliku 4).



Slika 4

- Izvucite iglu iz bočice.
- Držite štrcaljku s iglom prema gore kako biste vidjeli ima li unutra mjehurića zraka.
- Ako ima mjehurića zraka, lagano lupkajte postrance dok mjehurići zraka ne odu do vrha štrcaljke (pogledajte sliku 5).



Slika 5

- Zatim pritišćite klip dok se ne ukloni sav zrak (ali ne i tekućina).
- Nemojte odložiti štrcaljku ili dopustiti da igla da bilo što dotakne.

4. Primijenite dozu:

- Nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Kožu nemojte jako stisnuti.
- Uvucite iglu u/pod uhvaćeni nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.
- Pritišćite klip štrcaljke palcem koliko ide, sve dok cijela količina tekućine ne bude ubrizgana. Gurajte polagano i ravnomjerno i dalje lagano držeći uhvaćeni nabor kože.
- Kada je klip pritisnut do kraja, izvucite iglu iz kože i pustite kožu.

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke i igle moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete. Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene igle i štrcaljke zbog

vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima

- Prazne bočice, antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati lijek WEZENLA, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je WEZENLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA
3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek WEZENLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WEZENLA i za što se koristi

Što je WEZENLA
WEZENLA sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

WEZENLA pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se WEZENLA koristi
WEZENLA se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine od najmanje 40 kg

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. WEZENLA će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

WEZENLA se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

WEZENLA se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti lijek WEZENLA radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti WEZENLA za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA

Nemojte primjenjivati lijek WEZENLA
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek WEZENLA. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka WEZENLA. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
WEZENLA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka WEZENLA. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka WEZENLA, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lijek WEZENLA**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka WEZENLA oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju.**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom WEZENLA nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.

- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li WEZENLA utjecati na njih.
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
WEZENLA se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i WEZENLA
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje WEZENLA.
- ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom WEZENLA prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih lijeku WEZENLA u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka WEZENLA u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA u trudnoći.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek WEZENLA te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka WEZENLA, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- WEZENLA može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek WEZENLA, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek WEZENLA – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

WEZENLA sadrži polisorbat 80
WEZENLA sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA

WEZENLA je namijenjena za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je WEZENLA namijenjena.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se WEZENLA primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka WEZENLA potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka WEZENLA. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka WEZENLA primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka WEZENLA svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji
Psorijaza
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka WEZENLA koju je potrebno injicirati kako bi se primijenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Bočica od 45 mg je dostupna ako trebate primiti manje od pune doze od 45 mg.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka WEZENLA po kilogramu tjelesne težine.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka WEZENLA.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka WEZENLA.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine od najmanje 40 kg
Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka WEZENLA primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka WEZENLA svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje WEZENLA
- WEZENLA se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka WEZENLA mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka WEZENLA. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije lijeka WEZENLA (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete injicirati lijek WEZENLA pogledajte dio „Upute za uporabu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka WEZENLA nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka WEZENLA od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek WEZENLA
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek WEZENLA
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka WEZENLA. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1 000 osoba). Znakovi uključuju:
  - otežano disanje ili gutanje
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek WEZENLA.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

WEZENLA može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete lijek WEZENLA. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati lijek WEZENLA dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).

- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba):
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek WEZENLA

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka WEZENLA također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene štrcaljke. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka WEZENLA. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”/„Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

WEZENLA je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što WEZENLA sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml ili 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), saharoza i voda za injekcije.

Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja
WEZENLA je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml ili 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Proizvođač
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nizozemska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

Ostali izvori informacija

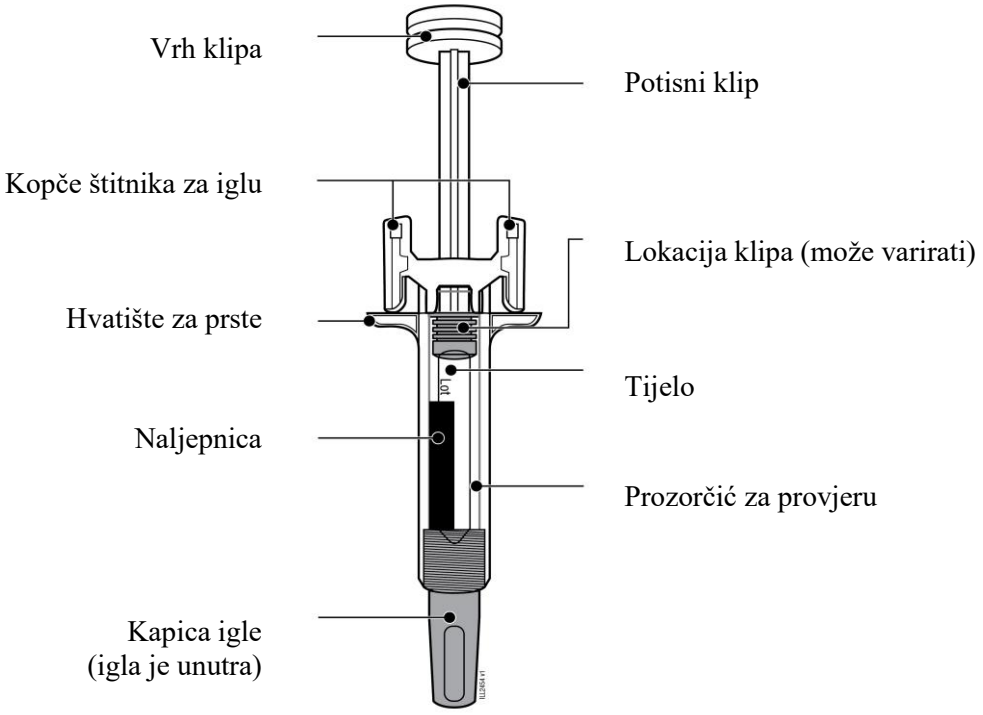
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

UPUTE ZA UPORABU

Ove Upute za uporabu sadržavaju informacije o tome kako ubrizgati lijek WEZENLA pomoću napunjene štrcaljke.

Ovom napunjenom štrcaljkom lijek WEZENLA ubrizgava se u obliku potkožne (supkutane) injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za informacije o lijeku.

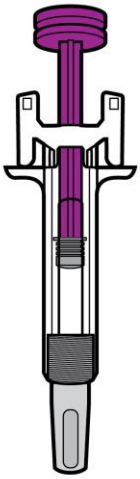
Dijelovi napunjene štrcaljke



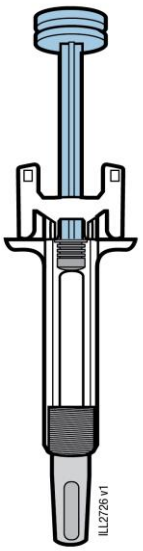
1. Važne informacije koje treba znati prije injiciranja lijeka WEZENLA

Doziranje:

- Lijek WEZENLA dolazi u dvije doze: 45 mg/0,5 ml i 90 mg/1,0 ml. Provjerite svoj recept da biste bili sigurni da imate ispravnu dozu.
- Izgled napunjene štrcaljke razlikovat će se ovisno o dozi. Količina lijeka u napunjenoj štrcaljki također će se razlikovati ovisno o dozi.
- Doza od 45 mg/0,5 ml sadrži manju količinu lijeka od doze od 90 mg/1,0 ml. Na slikama u nastavku pogledajte kako izgleda Vaša doza u napunjenoj štrcaljki.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

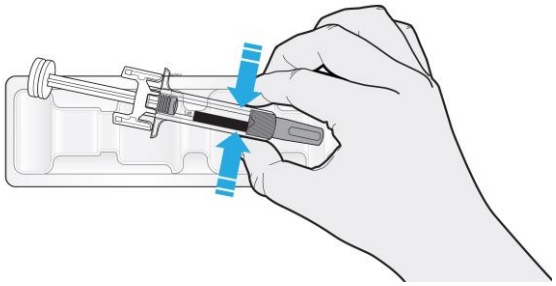
Uporaba WEZENLA napunjene štrcaljke:

- Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju osim ako Vas je tome poučio Vaš liječnik ili zdravstveni radnik.
- U djece u dobi od 12 godina i starije s psorijazom koja teže 60 kg ili više preporučuje se da lijek WEZENLA daje roditelj ili njegovatelj ili da se ona daje pod nadzorom roditelja ili njegovatelja.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je kutija oštećena ili ako je zaštitni zatvarač pokidan.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku.
- **Nemojte** skidati kapicu igle s napunjene štrcaljke sve dok niste spremni za injiciranje.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je otopina u njoj bila zamrznuta.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako je pala na tvrdu površinu. Dio napunjene štrcaljke možda je puknuo iako Vi to ne možete vidjeti. Upotrijebite novu napunjenu štrcaljku ako Vam je na raspolaganju i nazovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika.

Važno: Čuvajte napunjenu štrcaljku i spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.

2. Priprema za injiciranje lijeka WEZENLA

2a Uhvatite napunjenu štrcaljku za tijelo i izvadite je iz kutije.



- **Nemojte** hvatati štrcaljku za potisni klip, hvatište za prste ni kapicu igle.
- **Nemojte** hvatati štrcaljku za kopče štitnika za iglu.
- Izvadite onoliko napunjenih štrcaljki koliko Vam je potrebno za injekciju.
- Neupotrijebljene napunjene štrcaljke vratite natrag u hladnjak.

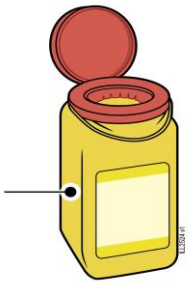
2b Pričekajte 30 minuta da napunjena štrcaljka postigne sobnu temperaturu.

PRIČEKAJTE
30
minuta

- Pustite da se napunjena štrcaljka zagrije prirodnim putem.
- **Nemojte ju** zagrijavati vrućom vodom, u mikrovalnoj pećnici ni na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** tresti napunjenu štrcaljku ni u kojem trenutku.
- Primjena napunjene štrcaljke koja je na sobnoj temperaturi omogućuje udobnije injiciranje.

2c Prikupite predmete potrebne za davanje injekcije i postavite ih na čistu, dobro osvijetljenu površinu.

Spremnik za odlaganje oštrih predmeta





Alkoholna maramica



Flaster

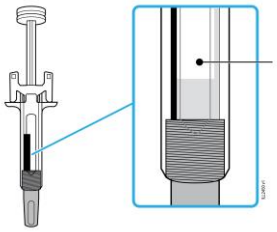


Pamučna vata ili jastučić gaze

- WEZENLA napunjena štrcaljka (sobne temperature)
- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta
- Alkoholna maramica
- Flaster
- Vata ili jastučić gaze

3. Priprema za injekciju

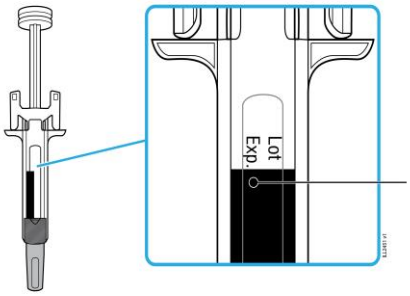
3a Provjerite lijek. Otopina bi trebala biti bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta.



Lijek

- Mjehurići zraka u napunjenoj štrcaljki normalna su pojava.
- **Nemojte** upotrebljavati lijek ako je zamrznut, mutan, ako je promijenio boju ili ako u njemu plutaju strane čestice.

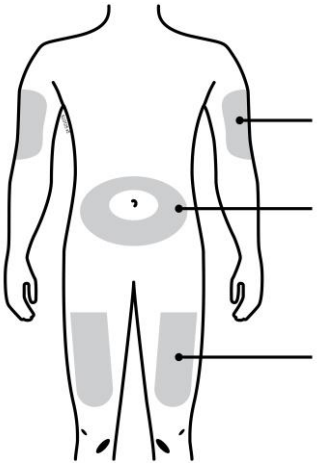
3b Provjerite datum isteka valjanosti (EXP) i pregledajte napunjenu štrcaljku.



Rok valjanosti

- **Nemojte** upotrebljavati ako je rok valjanosti istekao.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu štrcaljku ako:
  - kapica nedostaje ili nije čvrsto na mjestu
  - neki dijelovi izgledaju napuknuto ili polomljeno
  - je pala na tvrdu površinu.
- Pobrinite se da imate pravi lijek i dozu.

3c Primijenite injekciju na jednom od sljedećih mjesta.



Nadlaktica

Trbuh

Bedro

- Primijenite injekciju u bedro ili trbuh (osim područja od 5 cm oko pupka).
- Svaku injekciju primijenite na drugom mjestu.
- Druga osoba može primijeniti injekciju u Vaše bedro, trbuh ili stražnju stranu nadlaktice.

Važno: Izbjegavajte područja s ožiljcima, strijama i ona na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Ako je moguće, ne primjenjujte injekciju na područjima kože koja pokazuju znakove psorijaze.

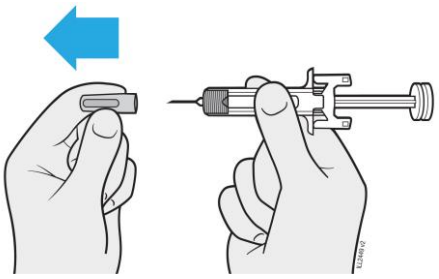
3d Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

3e Očistite mjesto injiciranja alkoholnom maramicom.
- Pustite da se koža sama osuši.
- **Nemojte** dodirivati to područje do primjene injekcije.

4. Injiciranje lijeka WEZENLA

4a Ravno povucite kapicu igle držeći štrcaljku za tijelo.

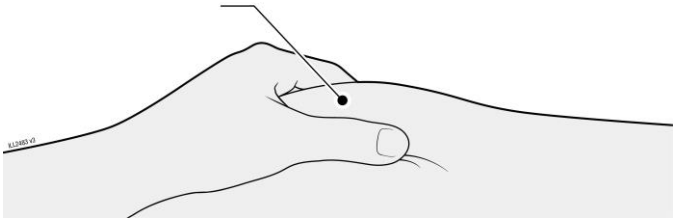
Važno: Skinite kapicu tek neposredno prije primjene injekcije (unutar 5 minuta) jer se lijek u suprotnom može isušiti.



- **Nemojte** okretati i savijati kapicu igle.
- **Nikada** nemojte vraćati kapicu natrag na iglu. Tako možete oštetiti iglu.
- **Nemojte** dopustiti da bilo što dodirne iglu nakon skidanja kapice.
- **Nemojte** odlagati napunjenu štrcaljku s iglom bez kapice na bilo kakvu površinu nakon što ste skinuli kapicu.
- **Nemojte** pokušavati ukloniti mjehuriće zraka. Mjehurići zraka normalna su pojava.
- Kapljica lijeka normalna je pojava.

4b Prije primjene injekcije uhvatite nabor kože oko mjesta primjene.

UHVATITE NABOR

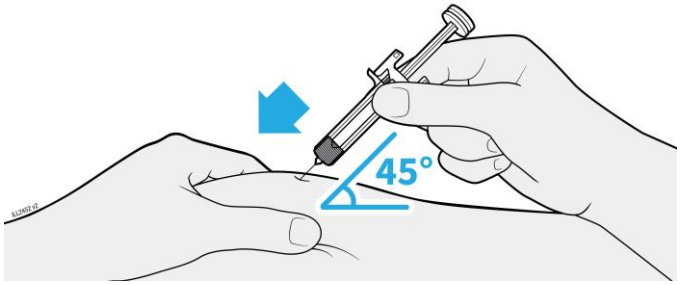


- Uhvatite kožu palcem i kažiprstom kako biste stvorili kožni nabor u koji ćete injicirati.
- Ako je to moguće, kožni nabor trebao bi biti širok oko 5 cm.

Važno: Držite nabor kože dok ne završite s primjenom injekcije.

4c Uvedite iglu u nabor kože.

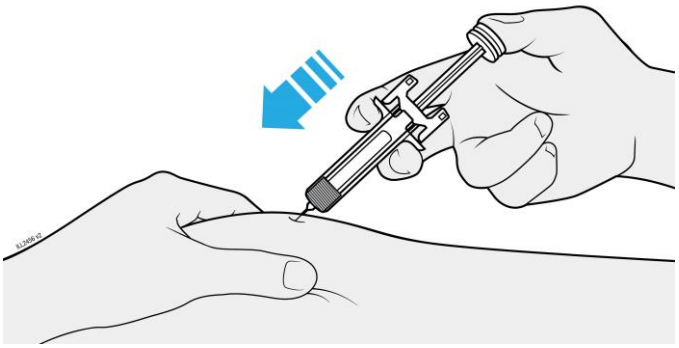
UVEDITE



- Uvedite iglu u nabor kože pod kutom od 45 stupnjeva.
- **Nemojte** stavljati prst na potisni klip dok uvodite iglu jer to može dovesti do gubitka lijeka.

4d Polako pritisnite vrh klipa nadolje do položaja u potpunosti između kopči štitnika igle.

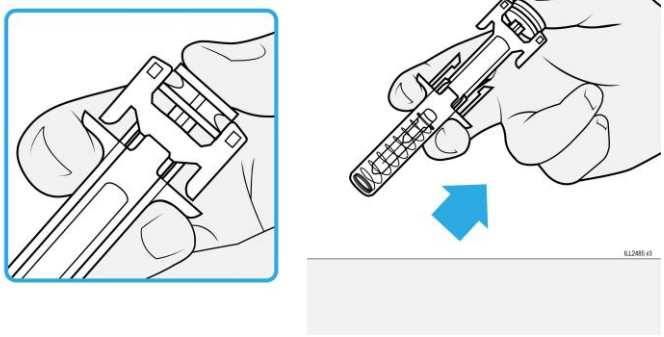
UBRIZGAJTE



- **Nemojte** povlačiti klip unatrag u bilo kojem trenutku.
- **Nemojte** izvlačiti napunjenu štrcaljku prije potpunog ubrizgavanja lijeka.

4e Nastavite pritiskati vrh klipa i izvucite iglu iz kože.

PODIGNITE



- Nastavite pritiskati vrh klipa i izvadite iglu iz kože.
- Pustite kožu nakon vađenja igle.
- Polako maknite prst s vrha klipa. To će upotrijebljenoj štrcaljki omogućiti kretanje prema gore, tako da štitnik igle pokrije cijelu iglu.

Ako je potrebna druga injekcija…

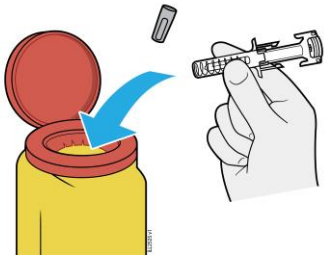
4f Ponovite korake 2a – 4e ako je potrebna druga injekcija.

- Provjerite dozu na svom receptu. Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete ili jednu napunjenu štrcaljku od 90 mg ili dvije napunjene štrcaljke od 45 mg.
  - Ako dobijete dvije napunjene štrcaljke od 45 mg za dozu od 90 mg, trebat ćete si dati drugu injekciju odmah nakon prve.
- Ponovite korake 2a – 4e za drugu injekciju pomoću nove napunjene štrcaljke. Odaberite neko drugo mjesto za drugu injekciju.

5. Odlaganje i dovršetak postupka s lijekom WEZENLA

Važno: Nikada nemojte vraćati kapicu natrag na iglu.

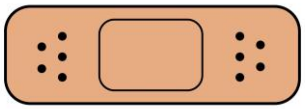
5a Stavite upotrijebljenu napunjenu štrcaljku i kapicu igle u spremnik za odlaganje oštrih predmeta.



- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu štrcaljku.

Nemojte bacati napunjenu štrcaljku u kućni otpad.

5b Provjerite mjesto injiciranja.





- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- Ako se pojavi krv, pritisnite mjesto injiciranja komadićem pamučne vate ili jastučićem gaze. Po potrebi zalijepite flaster.

Sav neiskorišteni lijek preostao u štrcaljki treba baciti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

WEZENLA 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
WEZENLA 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici
ustekinumab

▼Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.
- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je WEZENLA i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA
3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek WEZENLA
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je WEZENLA i za što se koristi

Što je WEZENLA
WEZENLA sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

WEZENLA pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se WEZENLA koristi
WEZENLA se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:
- Plak psorijaza – u odraslih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih

Plak psorijaza
Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. WEZENLA će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

WEZENLA se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis
Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti lijek WEZENLA radi:
- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest
Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti WEZENLA za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek WEZENLA

Nemojte primjenjivati lijek WEZENLA
- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Upozorenja i mjere opreza
Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek WEZENLA. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka WEZENLA. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave
WEZENLA može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka WEZENLA. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka WEZENLA, recite liječniku:
- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lijek WEZENLA**. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka WEZENLA oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju.**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom WEZENLA nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.
- **ako primate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li WEZENLA utjecati na njih.
- **ako imate 65 ili više godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek WEZENLA.

Neki bolesnici su tijekom liječenja ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari
U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnom košu, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti
WEZENLA napunjena brizgalica se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijazom ili s Crohnovom bolesti jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini. Umjesto toga, kod djece u dobi od 6 ili više godina i adolescenata s psorijazom treba koristiti napunjenu štrcaljku ili bočicu. Kod djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine od najmanje 40 kg treba koristiti otopinu za infuziju, napunjenu štrcaljku ili bočicu.

WEZENLA se ne preporučuje za primjenu kod djece i adolescenata mlađih od 18 godina s psorijatičnim artritisom ili djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i WEZENLA
Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:
- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje WEZENLA.
- ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom WEZENLA prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje
- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u beba izloženih lijeku WEZENLA u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom lijeka WEZENLA u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu lijeka WEZENLA u trudnoći.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek WEZENLA te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka WEZENLA, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- WEZENLA može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek WEZENLA, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek WEZENLA tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek WEZENLA – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima
WEZENLA ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

WEZENLA sadrži polisorbat 80
WEZENLA sadrži 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) ili 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polisorbata 80 (E 433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati lijek WEZENLA

WEZENLA je namijenjena za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je WEZENLA namijenjena.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se WEZENLA primjenjuje
Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka WEZENLA potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji
Psorijaza ili psorijatični artritis
- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka WEZENLA. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest
- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka WEZENLA primijenite će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka WEZENLA primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu („supkutano“).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka WEZENLA svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje WEZENLA
- WEZENLA se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka WEZENLA mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Međutim u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka WEZENLA. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene potkožne injekcije lijeka WEZENLA (samoprimjena).
- Za upute o tome kako ćete injicirati lijek WEZENLA pogledajte dio „Upute za uporabu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka WEZENLA nego što ste trebali
Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka WEZENLA od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutijicu lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek WEZENLA
Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek WEZENLA
Nije opasno prekinuti primjenu lijeka WEZENLA. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave
Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1 000 osoba). Znakovi uključuju:
  - otežano disanje ili gutanje
  - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
  - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek WEZENLA.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.
- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

WEZENLA može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete lijek WEZENLA. Ti znakovi uključuju:
- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnom košu, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati lijek

WEZENLA dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):
- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):
- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spušteni kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1 000 osoba):
- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba):
- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava
Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek WEZENLA

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu brizgalicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene brizgalice lijeka WEZENLA također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 30 dana, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Zabilježite datum kad je napunjena brizgalica prvi put izvađena iz hladnjaka i datum bacanja napunjene brizgalice (novi rok valjanosti). Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se napunjena brizgalica čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Napunjenu brizgalicu koja nije iskorištena unutar 30 dana čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene brizgalice lijeka WEZENLA. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:
- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP”/„Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

WEZENLA je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u napunjenoj brizgalici potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što WEZENLA sadrži
- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml ili 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80 (E 433), saharoza i voda za injekcije.

Kako WEZENLA izgleda i sadržaj pakiranja
WEZENLA je bistra do opalescentna, bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj brizgalici od 1 ml. Jedna napunjena brizgalica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml ili 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irska

Proizvođač
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

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

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

Deutschland
Amgen GmbH
Tel: +49 89 1490960

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u

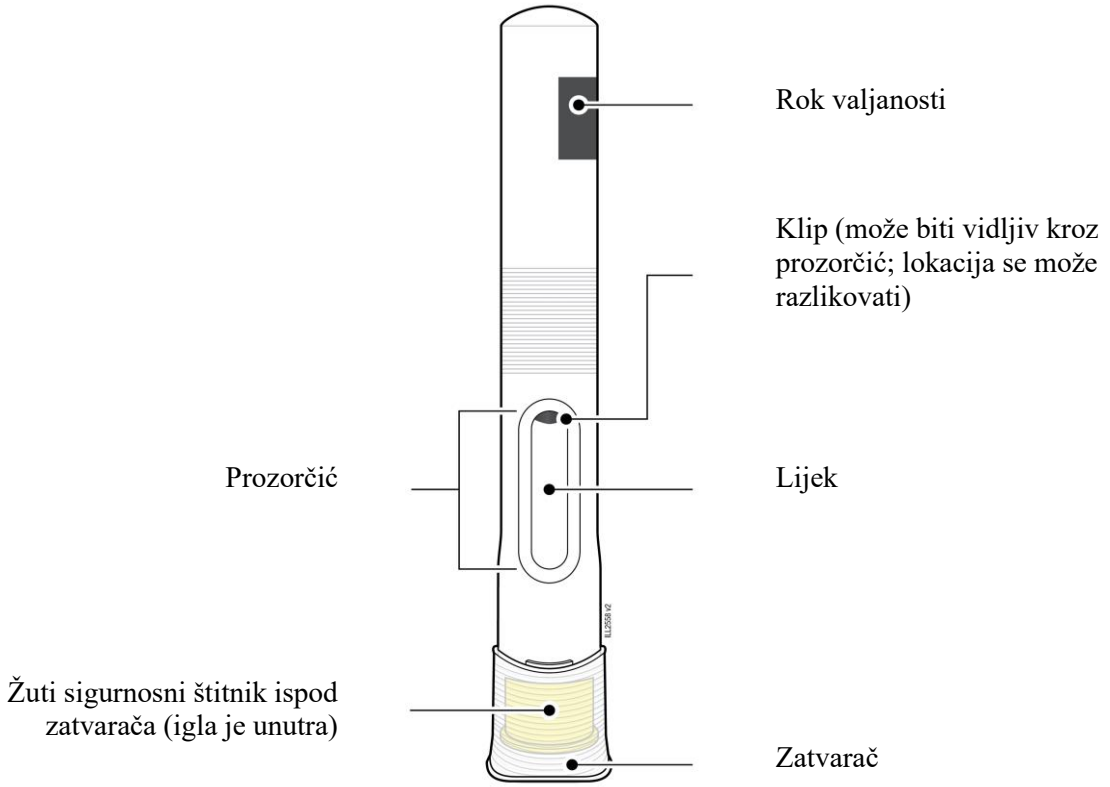
Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: https://www.ema.europa.eu.

UPUTE ZA UPORABU

Ove Upute za uporabu sadržavaju informacije o tome kako ubrizgati lijek WEZENLA pomoću napunjene brizgalice (ConfiPen).
Ovom napunjenom brizgalicom lijek WEZENLA ubrizgava se u obliku potkožne (supkutane) injekcije. Pogledajte uputu o lijeku za informacije o lijeku.

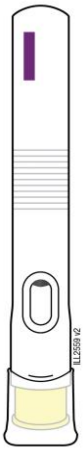
Dijelovi napunjene brizgalice



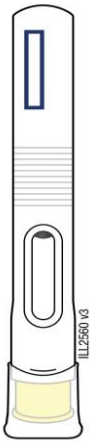
Važne informacije koje treba znati prije injiciranja lijeka WEZENLA

Doziranje:

- Lijek WEZENLA dolazi u dvije doze: 45 mg/0,5 ml i 90 mg/1,0 ml. Provjerite svoj recept da biste bili sigurni da imate ispravnu dozu.
- Boja naljepnice i veličina prozorčića napunjene brizgalice razlikuje se ovisno o dozi. Količina lijeka u napunjenoj brizgalici također će se razlikovati ovisno o dozi.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

Važno:

- Ako je doza 90 mg, dobit ćete ili jednu napunjenu brizgalicu od 90 mg ili dvije napunjene brizgalice od 45 mg.
  - Ako dobijete dvije napunjene brizgalice od 45 mg za dozu od 90 mg, trebat ćete si dati drugu injekciju odmah nakon prve.
  - Ponovite korake 1 – 14 za drugu injekciju pomoću nove napunjene brizgalice.
  - Odaberite neko drugo mjesto za drugu injekciju.

Uporaba WEZENLA napunjene brizgalice:

- Važno je da si ne pokušavate sami dati injekciju ili da Vam njegovatelj ne pokušava dati injekciju osim ako Vas je tome poučio Vaš liječnik ili zdravstveni radnik.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je kutija oštećena ili zaštita s evidencijom otvaranja pokidana.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici.
- **Nemojte** tresti napunjenu brizgalicu.
- **Nemojte** skidati zatvarač s napunjene brizgalice sve dok niste spremni za injiciranje.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je otopina u njoj bila zamrznuta.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je pala na tvrdu površinu. Dio napunjene brizgalice možda se slomio iako Vi to ne možete vidjeti. Upotrijebite novu napunjenu brizgalicu ako Vam je na raspolaganju i nazovite svog liječnika ili zdravstvenog radnika.

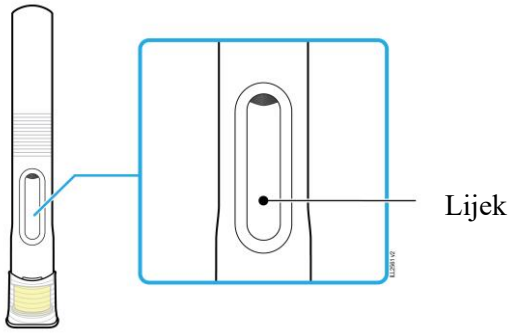
Važno: Čuvajte napunjenu brizgalicu i spremnik za odlaganje oštrih predmeta izvan pogleda i dohvata djece.

Priprema za injiciranje lijeka WEZENLA

1 Pričekajte 30 minuta da napunjena brizgalica postigne sobnu temperaturu.

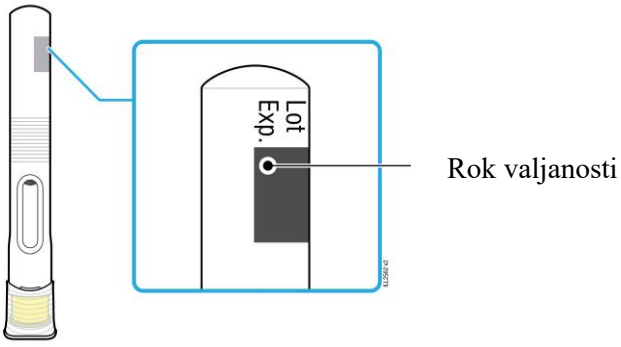
PRIČEKAJTE
30
minuta

- Iz hladnjaka izvadite onoliko napunjenih brizgalica koliko Vam je potrebno za injekciju.
- Pustite da se napunjena brizgalica zagrije prirodnim putem.
- **Nemojte** zagrijavati napunjenu brizgalicu vrućom vodom, u mikrovalnoj pećnici ni na izravnoj sunčevoj svjetlosti.
- **Nemojte** je vratiti natrag u hladnjak nakon što je napunjena brizgalica postigla sobnu temperaturu.
- **Nemojte** tresti napunjenu brizgalicu ni u kojem trenutku.
- Primjena napunjene brizgalice koja je na sobnoj temperaturi jamči isporuku cijele doze i omogućuje udobnije injiciranje.



2 Provjerite lijek. Trebao bi biti bistar do opalescentan, bezbojan do svijetložut.

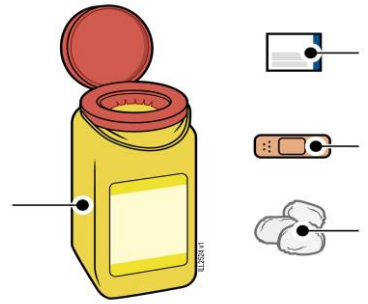
- Mjehurići zraka normalna su pojava.
- **Nemojte** upotrebljavati lijek WEZENLA ako je zamrznut, mutan, ako je promijenio boju ili ako u njemu plutaju druge strane čestice.



3 Provjerite datum isteka valjanosti (EXP) i pregledajte ima li na napunjenoj brizgalici oštećenja.

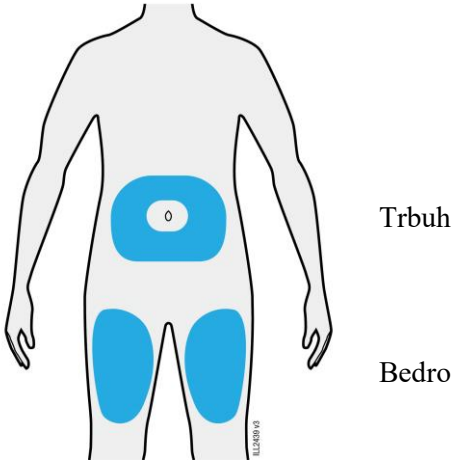
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako je rok valjanosti istekao.
- **Nemojte** upotrebljavati napunjenu brizgalicu ako:
  - zatvarač nedostaje ili nije čvrsto na mjestu
  - neki dijelovi izgledaju napuknuto ili polomljeno ili
  - je pala na tvrdu površinu.
- Pobrinite se da imate pravi lijek i dozu.

Pripremite za injiciranje lijeka WEZENLA



4 Prikupite sljedeće predmete potrebne za davanje injekcije i postavite ih na čistu, ravnu i dobro osvijetljenu površinu:

- WEZENLA napunjena brizgalica (sobne temperature)
- Spremnik za odlaganje oštrih predmeta
- Alkoholna maramica
- Flaster i
- Pamučna vata ili jastučić gaze



5 Odaberite jedno od ovih mjesta za injiciranje.

- Odaberite prednji dio bedra ili trbuh (osim područja od 5 cm oko pupka).
- Druga osoba može primijeniti injekciju u Vaše bedro ili trbuh.

Važno: Izbjegavajte područja s ožiljcima, strijama i ona na kojima je koža osjetljiva, prekrivena modricama, crvena ili tvrda. Ako je moguće, ne primjenjujte injekciju na područjima kože koja pokazuju znakove psorijaze.

6 Temeljito operite ruke sapunom i vodom.

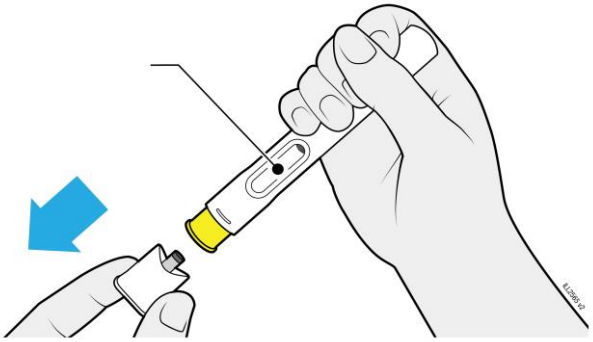
7 Očistitepodručjeinjiciranja alkoholnom maramicom.

- Pustite da se koža sama osuši.
- **Nemojte** dodirivati to područje do primjene injekcije.

Injiciranje lijeka WEZENLA

Važno: Uklonite zatvarač brizgalice tek kada ste spremni odmah injicirati lijek (unutar 5 minuta) jer se lijek može osušiti. **Nemojte** vraćati zatvarač natrag na brizgalicu.

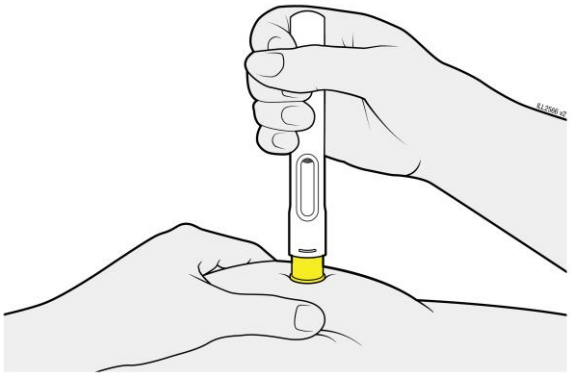
Prozorčić bi trebao biti vidljiv



8 Napunjenu brizgalicu držite tako da vidite prozorčić. Čvrsto povucite zatvarač kako biste ga uklonili. Zatvarač možete okretati kako biste ga lakše uklonili.

- **Nikada** nemojte vraćati zatvarač natrag na brizgalicu. Na taj se način može oštetiti igla.
- Normalno je vidjeti kapljicu lijeka na vrhu igle ili na žutom sigurnosnom štitniku.

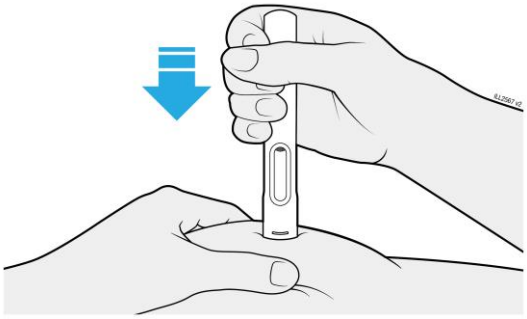
Važno: Nemojte dirati ni pritiskati žuti sigurnosni štitnik. Nemojte stavljati prste unutar žutog sigurnosnog štitnika.



9 Uhvatite prstima kožu u nabor kako biste stvorili čvrstu površinu na mjestu predviđenom za injiciranja.
Žuti sigurnosni štitnik stavite ravno na kožni nabor.

- Držite kožu **u naboru** dok ne završite s injiciranjem.
- Pobrinite se da Vam je prozorčić vidljiv.
- Pobrinite se da je napunjena brizgalica postavljena ravno na predviđenom mjestu za injiciranje (pod kutom od 90 stupnjeva)

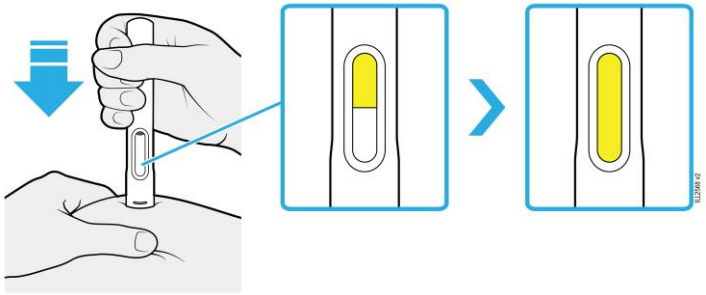
GURNITE I DRŽITE
prema dolje za početak injiciranja



10 Čvrsto gurnite napunjenu brizgalicu prema dolje dok se žuti sigurnosni štitnik ne prestane pomicati.
Držite napunjenu brizgalicu prema dolje i nemojte podizati.

- Igla će se automatski umetnuti i injiciranje će započeti.
- Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Napunjenu brizgalicu držite čvrsto u uspravnom položaju na koži.

GLEDAJTE
prozorčić će u cijelosti promijeniti boju u žutu



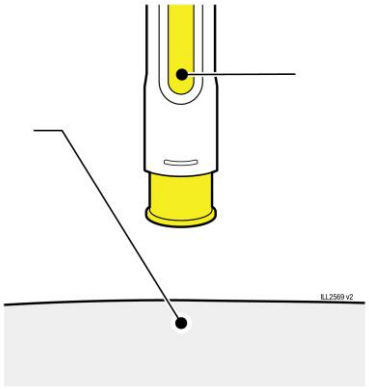
11 Nastavite pritiskati napunjenu brizgalicu prema dolje. Pričekajte da prozorčić u cijelosti promijeni boju u žutu.

- Injiciranje može potrajati i do **15** sekundi. Možda ćete čuti ili osjetiti škljocaj.
- Nakon što prozorčić u cijelosti promijeni boju u žutu, podignite napunjenu brizgalicu dalje od kože.

Provjerite mjesto injiciranja i odložite napunjenu brizgalicu

POTVRDITE

Lijek nije iscurio (mala kap je u redu)

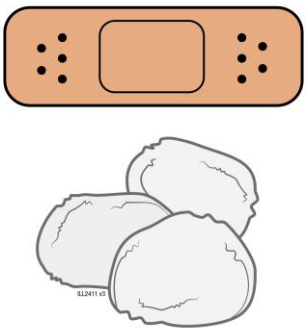


Prozorčić je u cijelosti žute boje

12 Potvrdite da je injicirana puna doza lijeka.

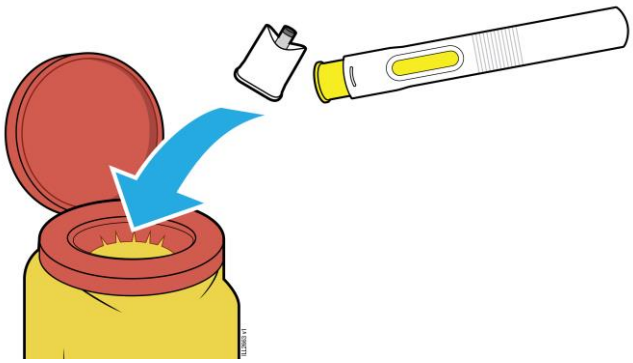
- **Nemojte** dodirivati žuti sigurnosni štitnik.
- Prisustvo male količine tekućine na mjestu injiciranja je u redu.

Važno: Ako prozorčić ne promijeni u cijelosti boju u žutu, ako izgleda da lijek još uvijek izlazi ili ako vidite nekoliko kapi lijeka, to znači da nije injicirana puna doza. Odmah nazovite zdravstvenog radnika.



13 Provjerite mjesto injiciranja.

- **Nemojte** trljati mjesto injiciranja.
- Ako se pojavi krv, pritisnite mjesto injiciranja komadićem pamučne vate ili jastučićem gaze.
- Po potrebi zalijepite flaster.



14 Iskorištenu brizgalicu i zatvarač odložite u spremnik za odlaganje oštrih predmeta

Važno: Nemojte baciti brizgalicu u kućni otpad.

- **Nemojte** ponovno upotrijebiti istu brizgalicu.
- **Nemojte** dodirivati žuti sigurnosni štitnik.

Sav neiskorišteni lijek preostao u brizgalici treba baciti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.