ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se produce en una línea celular de ovario de hámster chino utilizando tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 10,4 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosis.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

La solución es de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Enfermedad de Crohn en adultos

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa.

Enfermedad de Crohn pediátrica

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave en pacientes pediátricos de 2 años en adelante, que hayan tenido una respuesta inadecuada o hayan mostrado intolerancia al tratamiento convencional o biológico.

4.2 Posología y forma de administración

WEZENLA concentrado para solución para perfusión ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad de Crohn. WEZENLA concentrado para solución para perfusión se debe utilizar únicamente para la dosis intravenosa de inducción.

Posología

Enfermedad de Crohn

El tratamiento con WEZENLA se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de WEZENLA 130 mg indicado en la tabla 1 (ver sección 6.6 para su preparación).

Tabla 1. Dosis intravenosa inicial de WEZENLA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada[a]	Número de viales de 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (2 años en adelante)

Pacientes que pesen menos de 40 kg (dosis basada en la BSA, por sus siglas en inglés)

El tratamiento se inicia con una dosis intravenosa (IV) única basada en la superficie corporal (BSA) del paciente, ver tabla 2. La solución para perfusión se compone del volumen de solución para perfusión del número total de viales de WEZENLA 130 mg indicado en la tabla 2.

Tabla 2. Dosis intravenosa inicial de WEZENLA

Intervalo de BSA (m^2) del paciente en el momento de la administración peso corporal < 40 kg	Dosis recomendada (mg)	Volumen de la solución para perfusión (ml)	Número de viales de 130 mg
0,40 a < 0,62	130 mg	26 ml	1 vial
0,62 a < 0,95	200 mg	40 ml	2 viales
0,95 a < 1,25	260 mg	52 ml	2 viales
≥ 1,25	325 mg	65 ml	3 viales

Pacientes de al menos 40 kg (dosis basada en el peso)

El tratamiento con WEZENLA se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente. La solución para perfusión se compone del número de viales de WEZENLA 130 mg indicado en la Tabla 3 (ver sección 6.6 para su preparación).

Tabla 3. Dosis intravenosa inicial de WEZENLA

Peso corporal del paciente en el momento de la administración	Dosis recomendada[a]	Número de viales de 130 mg
≥ 40 kg a ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

[a] Aproximadamente 6 mg/kg

La primera dosis subcutánea se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Para la posología del tratamiento subcutáneo posterior, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos menores de 2 años y que pesen menos de 10 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

WEZENLA 130 mg es para administrar por vía intravenosa exclusivamente. Se debe administrar durante al menos una hora. Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con ustekinumab (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de WEZENLA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con WEZENLA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. WEZENLA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar WEZENLA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar WEZENLA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han

recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con WEZENLA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará WEZENLA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar ustekinumab a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de WEZENLA (ver sección 4.8).

En los ensayos clínicos se observaron reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.8). Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización. Si se observa alguna reacción grave o potencialmente mortal, se debe instaurar un tratamiento adecuado y suspender la administración de ustekinumab.

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con WEZENLA.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que WEZENLA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos

vivos en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con WEZENLA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con WEZENLA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y WEZENLA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si WEZENLA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Excipientes con efecto conocido

WEZENLA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio". No obstante, WEZENLA se diluye en una solución para perfusión de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%). Esto se debe tener en cuenta para pacientes que sigan una dieta con control del sodio (ver sección 6.6).

WEZENLA contiene 10,4 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,40 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que WEZENLA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de ustekinumab. En los estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a ustekinumab en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de WEZENLA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento. No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con WEZENLA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con WEZENLA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los períodos controlados de los estudios clínicos en adultos fueron nasofaringitis (que se presentó en el 6,9 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,4 % de los pacientes del grupo de placebo) y cefalea (que se presentó en el 7,0 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,2 % de los pacientes del grupo de placebo). La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxia (ver

sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6 710 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4 577 pacientes) o al menos 1 año (3 648 pacientes). 2 194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa fueron expuestos durante al menos 4 años, mientras que 1 148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La tabla 4 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia: reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15 227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15 205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no melanoma, en 76 pacientes de 15 205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73; 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, aparte del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue del 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15 165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a canceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad y reacciones a la perfusión

En los estudios de inducción intravenosa de la enfermedad Crohn y de colitis ulcerosa en adultos, no se notificaron acontecimientos de anafilaxia u otras reacciones graves a la perfusión después de la dosis intravenosa única. En estos estudios, el 2,2% de los 785 pacientes tratados con placebo y el 1,9% de los 790 pacientes tratados con la dosis recomendada de ustekinumab notificó acontecimientos adversos que se produjeron durante la perfusión o en la hora siguiente. En el estudio de la enfermedad de Crohn pediátrica, se produjeron una reacción grave y una reacción no grave a la perfusión. Se han notificado reacciones graves relacionadas con la perfusión, incluidas reacciones anafilácticas a la perfusión, en la experiencia poscomercialización (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos a partir de 6 años con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos de 2 años en adelante con enfermedad de Crohn

La seguridad de ustekinumab se ha estudiado en un estudio de fase 1 y otro de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave. Se realizó un seguimiento de 34 pacientes del estudio de fase 1 hasta la semana 240 y de 101 pacientes del estudio de fase 3 hasta la semana 68, respectivamente. En general, el perfil de seguridad fue similar al observado en estudios anteriores en adultos con enfermedad de Crohn.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

WEZENLA es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas humanas de la interleucina (IL)-12 y la IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T helper 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica y seguridad

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de pacientes con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una sola administración intravenosa de la dosis recomendada

ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver tabla 1, sección 4.2), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNFα (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (ver tabla 5). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 5. Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 209**
Remisión clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos
* Fracasos a tratamientos anti-TNFα
** Fracasos a tratamientos convencionales
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada o en pluma precargada).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver tabla 6).

Tabla 6. Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128†**	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129†**
Remisión clínica	36%	53%[a]	49%[b]
Respuesta clínica	44%	59%[b]	58%[b]
Remisión clínica sin corticosteroides	30%	47%[a]	43%[c]
Remisión clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti-TNFα anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
***** El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento
† Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.
‡ Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα
§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$)

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguieron recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = −2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = −0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fístulas

En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia con un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con enfermedad de Crohn. No se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y eficacia de ustekinumab se evaluó en 101 pacientes pediátricos de 2 años en adelante y de al menos 10 kg de peso, en un estudio multicéntrico de fase 3 (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (definida por una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] >30) a lo largo de 48 semanas de tratamiento (8 semanas de tratamiento de inducción y 40 semanas de tratamiento de mantenimiento). En el estudio se incluyeron 2 pacientes de entre 2 y 5 años y 18 pacientes de entre 6 y 11 años; 29 pacientes pesaban menos de 40 kg, incluidos 11 pacientes que pesaban menos de 30 kg. Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado un tratamiento biológico previo o un tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg

(pacientes de al menos 40 kg de peso) o 250 mg/m^2 (pacientes que pesaban menos de 40 kg, basado en la BSA) (ver sección 4.2), seguido de una pauta de mantenimiento subcutáneo aleatorizada con doble enmascaramiento de 90 mg de ustekinumab (pacientes de al menos 40 kg de peso) o 60 mg/m^2 (pacientes que pesaban menos de 40 kg, basado en la BSA) (ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada) administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤10). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue del 46,5 %. (47/101) y es comparable a la observada en los estudios de fase 3 de ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de > 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30) fue del 84,2 % (85/101).

De los 101 pacientes que recibieron tratamiento IV de inducción, 97 (96,0 %) participaron en el período de mantenimiento, de los cuales 85 mostraron respuesta a la inducción.

La tabla 7 muestra los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 7. Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg o 60 mg/m^2 de ustekinumab cada 8 semanas N = 41	**90 mg o 60 mg/m^{2}de ustekinumab cada 12 semanas N = 44**	**Número total de pacientes N = 85**
Remisión clínica[*]	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Remisión clínica sin corticosteroides[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Remisión clínica para los pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 8 de inducción[*]	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Respuesta clínica[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Respuesta endoscópica[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

[*] La remisión clínica se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos.
[§] La remisión sin corticosteroides se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos y no recibir corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana 44 de mantenimiento.
[†] La respuesta clínica se define como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de ≥ 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30.
[£] La respuesta endoscópica se define como una reducción de la puntuación SES-CD de ≥ 50 % o puntuación SES-CD ≤2, en pacientes con una puntuación SES-CD basal de ≥ 3.

Ajuste en la frecuencia de dosis

Los pacientes que estaban en régimen de mantenimiento y tuvieron pérdida de respuesta basada en los resultados de PCDAI fueron elegibles para un ajuste de dosis. Los pacientes fueron cambiados de un régimen cada 12 semanas a cada 8 semanas, o bien permanecieron en tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). 2 pacientes fueron cambiados a un intervalo de dosificación más corto. En estos casos, se alcanzó la remision clínica en el 100% de los pacientes cada 8 semanas después del ajuste de dosis (2/2).

Los pacientes en ambas pautas terapéuticas (tratamiento cada 12 semanas o cada 8 semanas) que no habían respondido para la semana 8 de mantenimiento o que habían perdido la respuesta y tenían

concentraciones bajas de ustekinumab (concentración mínima en estado estacionario de < 1,4 µg/ml tras 8 semanas de ustekinumab) eran elegibles para participar en un subestudio opcional de optimización de la exposición. Este subestudio abierto tuvo una duración mínima de 16 semanas con un régimen de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab o 60 mg/m^2 (basado en la BSA) administrados cada 4 semanas. Un total de 26 pacientes fueron incluidos en el subestudio. Entre los pacientes participantes, 11 (42,3 %) cambiaron de una pauta de 12 semanas a una de 4 semanas, y 15 (57,7 %) cambiaron de una pauta de 8 semanas a una de 4 semanas. A las 16 semanas, tras la modificación de la frecuencia de administración, el 95,0 % (19/20) de los pacientes evaluables mostraron respuesta clínica y el 50,0 % (10/20) mostraron remisión clínica.

El perfil de seguridad en la dosificación de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en la población pediatrica de 2 años en adelante es comparable con el establecido en la poblacion adulta con enfermedad de Crohn (ver seccion 4.8)

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

Las medias (SD) del cambio desde el valor inicial en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal fueron -6,65 (18.609) mg/l y -716,9 (2.597,66) mg/kg, respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales del IMPACT-III y todos sus subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con la fatiga, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente relevantes después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Después de la dosis intravenosa de inducción recomendada, la mediana de la concentración sérica máxima de ustekinumab, observada 1 hora después de la perfusión, fue de 126,1 µg/ml en pacientes con enfermedad de Crohn.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica y/o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática.

No se han realizado ensayos específicos con ustekinumab intravenoso en pacientes de edad avanzada.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariables estaba dentro del ±20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n = 18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5).

Población pediátrica

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes pediátricos de 2 años en adelante y de al menos 10 kg de peso con enfermedad de Crohn, fueron en general comparables a las de la población adulta con enfermedad de Crohn.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sal disódica dihidrato de EDTA
L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidratado
L-metionina
Polisorbato 80 (E 433)
Sacarosa
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos. WEZENLA se debe diluir exclusivamente con una solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico. WEZENLA no se debe administrar de forma concomitante en la misma vía intravenosa con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto una vez diluido entre 0,86 mg/ml y 2,60 mg/ml durante 35 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguido de un periodo adicional de 72 horas a temperatura ambiente hasta 30 °C. No volver a guardar la solución para perfusión diluida en la nevera una vez que se haya almacenado a temperatura ambiente. La solución para perfusión diluida se debe conservar protegida de la luz. Durante la preparación y administración, la solución para perfusión diluida se puede exponer a la luz durante un máximo de 24 horas.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto se debe utilizar inmediatamente. Si no se utiliza de forma inmediata, los tiempos y condiciones de conservación en uso previos a su utilización son responsabilidad del usuario y, normalmente, no debe exceder de 8 horas a hasta 25 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación después de la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Solución de 26 ml en un vial de vidrio de tipo I de 30 ml con un tapón elastomérico.

WEZENLA se presenta en un envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial de WEZENLA no se debe agitar. Antes de su administración, la solución se debe examinar en busca de partículas o cambios de color. La solución es de transparente a opalescente y entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas.

Dilución

WEZENLA concentrado para solución para perfusión debe ser diluido y preparado por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Para pacientes adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg, calcular la dosis y el número de viales de WEZENLA necesarios en función del peso del paciente (ver sección 4.2, tabla 1, tabla 3) o para pacientes pediátricos que pesen menos de 40 kg, calcular la dosis y el número de viales de WEZENLA necesarios en función de la superficie corporal (BSA) del paciente (ver sección 4.2, tabla 2). Cada vial de 26 ml de WEZENLA contiene 130 mg de ustekinumab.
2. Extraer y desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de WEZENLA que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de WEZENLA necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml, para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de WEZENLA de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg, la dosis se basa en la BSA del paciente como dosis intravenosa (IV) única de WEZENLA. Extraer y, seguidamente, desechar un volumen de la solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 100 ml equivalente al volumen de WEZENLA que debe añadirse. Extraer el volumen adecuado de WEZENLA de cada vial necesario y añadirlo a la bolsa de perfusión de 100 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 100 ml. Mezclar suavemente.
5. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de su administración. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
6. Administrar la solución diluida a lo largo de un período mínimo de una hora.
7. Utilizar únicamente un sistema de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
8. Cada vial es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg solución inyectable
WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

WEZENLA 45 mg solución inyectable

Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se produce en una línea celular de ovario de hámster chino utilizando tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

WEZENLA 45 mg solución inyectable

Solución inyectable.

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable.

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución inyectable.

La solución es de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Psoriasis pediátrica en placas

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave en pacientes niños y adolescentes a partir de 6 años de edad, que hayan presentado una respuesta inadecuada, o que son intolerantes a otras terapias sistémicas, o fototerapias (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA)

WEZENLA, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn en adultos

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa.

Enfermedad de Crohn pediátrica

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave en pacientes pediátricos de 2 años en adelante, que hayan tenido una respuesta inadecuada o hayan mostrado intolerancia al tratamiento convencional o biológico.

4.2 Posología y forma de administración

WEZENLA ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado WEZENLA.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de WEZENLA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg (ver sección 5.1, tabla 5).

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de WEZENLA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ustekinumab en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad.

Psoriasis pediátrica en placas (a partir de 6 años)

La dosis recomendada de WEZENLA basada en el peso corporal se muestra a continuación (ver tablas 1 y 2). WEZENLA se debe administrar por vía subcutánea en las semanas 0 y 4, y posteriormente cada 12 semanas.

Tabla 1. Dosis recomendada de WEZENLA para psoriasis pediátrica

Peso corporal en el momento de la dosificación	Dosis recomendada
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Para calcular el volumen de inyección (ml) para pacientes < 60 kg, utilice la siguiente fórmula: peso corporal (kg) x 0,0083 (ml/kg) o vea la tabla 2. El volumen calculado se debe redondear a la precisión de 0,01 ml y administrar utilizando una jeringa graduada de 1 ml. Para pacientes pediátricos que necesiten recibir una dosis menor que la dosis completa de 45 mg, se encuentra disponible un vial de 45 mg.

Tabla 2. Volúmenes de inyección de WEZENLA para pacientes con psoriasis pediátrica < 60 kg

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (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

Peso corporal en el momento de la dosificación (kg)	Dosis (mg)	Volumen de inyección (ml)
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Enfermedad de Crohn

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de WEZENLA se administre por vía intravenosa. Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de WEZENLA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea, pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección 5.1).

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver secciones 5.1 y 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con ustekinumab se podrá mantener la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con ustekinumab, se podrán reducir o suspender los corticosteroides de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

En la enfermedad de Crohn, si se interrumpe el tratamiento, es seguro y eficaz reanudarlo con una dosis subcutánea cada 8 semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado ustekinumab en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

Enfermedad de Crohn pediátrica (2 años en adelante)

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de WEZENLA se administre por vía intravenosa. Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión.

Pacientes que pesen menos de 40 kg (dosis basada en la BSA, por sus siglas en inglés)

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg, la dosis de mantenimiento recomendada es una dosis subcutánea administrada en función de la BSA del paciente, ver tabla 3. El volumen calculado debe redondearse hasta el 0,1 ml más cercano y administrarse utilizando una jeringa graduada de 1 ml.

Tabla 3. Volúmenes de inyección para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg

Intervalo de BSA (m^2) del paciente en el momento de la administración peso corporal < 40 kg	**Dosis recomendada (mg)**	**Volumen de inyección (ml)**	**Número de viales de 45 mg/0,5 ml**
0,40 a < 0,62	36 mg	0,4	1 vial
0,62 a < 0,95	45 mg	0,5	1 vial*
0,95 a < 1,25	63 mg	0,7	2 viales
≥ 1,25	90 mg	1,0	2 viales*

*La presentación en jeringa precargada (PFS, por sus siglas en inglés) puede utilizarse como alternativa al vial de 45 mg/0,5 ml para la administración de la dosis requerida.

Pacientes de al menos 40 kg de peso (dosis basada en el peso)

En pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn de al menos 40 kg de peso, la dosis de mantenimiento recomendada es una dosis subcutánea de 90 mg.

Frecuencia de administración en pacientes pediátricos (2 años en adelante)

La primera dosis subcutánea de de WEZENLA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta cada 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver sección 5.1, sección 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Los pacientes que reciben tratamiento cada 12 semanas y presentan pérdida de respuesta pueden aumentar su frecuencia a cada 8 semanas (ver secciones 5.1 y 5.2). Los pacientes que reciben tratamiento cada 12 u 8 semanas y pierden respuesta y tienen concentraciones mínimas de ustekinumab bajas (< 1,4 µg/ml, medidas mediante un método de ensayo ECLIA o ELISA validado o un ensayo equivalente) pueden beneficiarse de la reducción del intervalo de administración a cada 4 semanas si está clínicamente indicado. Las concentraciones mínimas deben volverse a comprobar a las 12 o 16 semanas después del ajuste de dosis a una administración cada 4 semanas. Si las concentraciones mínimas son > 7,2 µg/ml y el paciente ha alcanzado y mantiene la respuesta, el intervalo de administración puede modificarse a cada 8 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas del ajuste de la dosis.

Durante el tratamiento con WEZENLA se podrá mantener la administración de inmunomoduladores, compuestos de 5-aminosalicilato (5-ASA), antibióticos y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con WEZENLA, se podrán reducir o suspender estos medicamentos de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ustekinumab en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos menores de 2 años y que pesen menos de 10 kg. No se dispone de datos.

Forma de administración

WEZENLA 45 mg en viales o 45 mg y 90 mg en jeringas precargadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar WEZENLA si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de WEZENLA conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de uso pueden consultarse en el prospecto.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con ustekinumab (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de WEZENLA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con WEZENLA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. WEZENLA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar WEZENLA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar WEZENLA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con WEZENLA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará WEZENLA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar ustekinumab a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de WEZENLA (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con WEZENLA.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que WEZENLA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con WEZENLA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con WEZENLA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y WEZENLA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si WEZENLA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Excipiente con efecto conocido

WEZENLA contiene 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que WEZENLA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición

previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de ustekinumab. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a ustekinumab en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de WEZENLA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el riesgo de infección en los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con WEZENLA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con WEZENLA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los períodos controlados de los estudios clínicos en adultos fueron nasofaringitis (que se presentó en el 6,9 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,4 % de los pacientes del grupo de placebo) y cefalea (que se presentó en el 7,0 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,2 % de los pacientes del grupo de placebo). La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxia (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6 710 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4 577 pacientes) o al menos 1 año (3 648 pacientes). 2 194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa fueron expuestos durante al menos 4 años, mientras que 1 148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La tabla 4 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 4. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia: reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial

Clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia: reacción adversa
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15 227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15 205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no melanoma en 76 pacientes de 15 205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73; 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, aparte del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue del 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para los pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15 165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a canceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los períodos controlados de los ensayos clínicos de ustekinumab de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, se observaron exantemas y urticaria en < 1% de los pacientes cada uno (ver sección 4.4).

Población pediátrica

Pacientes pediátricos a partir de 6 años con psoriasis en placas

Se ha estudiado la seguridad de ustekinumab en dos estudios fase 3 de pacientes pediátricos con psoriasis en placas de moderada a grave. El primer estudio fue en 110 pacientes de 12 a 17 años de edad tratados durante un periodo de hasta 60 semanas y el segundo estudio, fue en 44 pacientes de 6 a 11 años de edad tratados durante un periodo de hasta 56 semanas. En general, las reacciones adversas notificadas en estos dos estudios con datos de seguridad de hasta 1 año fueron similares a las observadas en estudios previos en adultos con psoriasis en placas.

Pacientes pediátricos de 2 años en adelante con enfermedad de Crohn

La seguridad de ustekinumab se ha estudiado en un estudio de fase 1 y otro de fase 3 en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave. Se realizó un seguimiento de 34 pacientes del estudio de fase 1 hasta la semana 240 y de 101 pacientes del estudio de fase 3 hasta la semana 68, respectivamente. En general, el perfil de seguridad fue similar al observado en estudios anteriores en adultos con enfermedad de Crohn.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

WEZENLA es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas humanas de la interleucina (IL)-12 y la IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y en enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas (adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1 996 pacientes dentro de dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego, con control activo, se comparó ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondían de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53% de ellos no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente en el grupo de ustekinumab que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (Psoriasis Area and Severity Index 75) (mejoría del PASI de al menos un 75% respecto al valor basal) tanto en la semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar para recibir ustekinumab cada 12 semanas o placebo (es decir, interrupción del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados para recibir placebo en la semana 40 reanudaron el tratamiento con ustekinumab con la posología original cuando perdieron al menos el 50% de la mejoría del PASI obtenida en la semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1 230 pacientes. El 61% de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

Durante el Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT) en el que se incluyeron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, se comparó la eficacia de ustekinumab y etanercept y se evaluó la seguridad de los mismos. Durante el período del estudio de 12 semanas con control activo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg administrados 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, o 90 mg ustekinumab en las semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general uniformes en todos los grupos de tratamiento en los Ensayos Psoriasis 1 y 2, con una mediana de PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) ≥ 20 en el momento basal y una mediana de puntuación de 10 a 12 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Alrededor de un tercio (Ensayo Psoriasis 1) y un cuarto (Ensayo Psoriasis 2) de los sujetos padecía Artritis Psoriásica (PsA). En el Ensayo Psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

La variable primaria en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el momento basal hasta la semana 12 (ver tablas 5 y 6).

Tabla 5. Resumen de las respuestas clínicas en el Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (semana 0 y semana 4)			**Semana 28 3 dosis (semana 0, semana 4 y semana 16)**	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo Psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] de aclaramiento o mínimo N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)

	Semana 12 2 dosis (semana 0 y semana 4)			Semana 28 3 dosis (semana 0, semana 4 y semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Número de pacientes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ensayo Psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] de aclaramiento o mínimo N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] $p < 0,001$ para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con el placebo (PBO).
[b] PGA = Physician Global Assessment (Valoración Global del Médico).

Tabla 6. Resumen de las respuestas clínicas en la semana 12 del Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo Psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg 2 veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (semana 0 y semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA de aclaramiento o mínimo N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] $p < 0,001$ para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con etanercept.
[b] $p = 0,012$ para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

En el Ensayo Psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del tratamiento ($p < 0,001$). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. El primer año (semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 63% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento) ($p < 0,001$). A los 18 meses (semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 19% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento). A los 3 años (semana 148), el 82% de los pacientes

realeatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75. A los 5 años (semana 244), el 80% de los pacientes que volvieron a ser aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75.

Entre los pacientes realeatorizados para recibir placebo y que reanudaron el tratamiento original con ustekinumab después de haber perdido ≥ 50% de la mejoría del PASI, el 85% recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

En el Ensayo Psoriasis 1, en la semana 2 y en la semana 12, se observaron mejorías significativamente superiores frente a los valores iniciales en el DLQI en cada uno de los grupos de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta el final de la semana 28. De forma similar, en el Ensayo Psoriasis 2 se constataron mejorías significativas en las semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta el final de la semana 24. En el Ensayo Psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal, Nail Psoriasis Severity Index), de las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 y de la Escala Visual Analógica (EVA) del prurito fueron también significativas en cada grupo de ustekinumab frente al placebo. En el Ensayo Psoriasis 2, la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (Work Limitations Questionnaire, WLQ) mejoraron también significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

La seguridad y eficacia de ustekinumab fue evaluada en 927 pacientes de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes de cada subtipo de PsA, incluyendo pacientes con artritis poliarticular sin evidencias de nódulos reumatoides (39%), espondilitis con artritis periférica (28%), artritis periférica asimétrica (21%), afectación interfalangea distal (12%) y artritis mutilans (0,5%). Más del 70% y del 40% de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 45 mg, 90 mg de ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo PsA 2 (PSUMMIT II), el 80% y 86% de los pacientes respectivamente, habían sido tratados con FAMEs. En el Estudio 1, no se permitió el uso previo de ningún agente anti-TNFα, factor de necrosis antitumoral. En el Estudio 2, la mayoría de los pacientes (58%, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o varios agentes anti-TNFα, de los cuales más del 70% había discontinuado su tratamiento anti-TNFα en algún momento por falta de eficacia o por intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación a placebo en la semana 24. La variable primaria era el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta 20 según el Colegio de Reumatología Americano (ACR) en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran a continuación en la tabla 7.

Tabla 7. Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el Ensayo 1 (PSUMMIT I) y Ensayo 2 (PSUMMIT II) en la semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			**Ensayo 2 de artritis psoriásica**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Número de pacientes aleatorizados	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Número de pacientes con BSA[d] ≥ 3%	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Número de pacientes con BSA[d] ≥ 3%	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Número de pacientes BSA[d] ≥ 3%	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS
[d] Número de pacientes con ≥ 3% BSA afectación de psoriasis en la piel en el momento basal.

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta el final de la semana 52 (Ensayos PsA 1 y PsA 2) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1). En el Ensayo PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57% y el 64% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente. En el Ensayo PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47% y el 48% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una modificación de los criterios de respuesta de la PsA (PsARC) fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las respuestas PsARC se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como su primera presentación, demostró un 50 y 70 por ciento de mejoría en el Índice de Actividad de la Enfermedad en pacientes con Espondilitis Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI) en comparación con placebo en la semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la semana 24 que los pacientes que recibieron placebo; (la respuesta ACR 20 en la semana 24 para las dosis de 45 mg y 90 mg fue de 37% y 34%, respectivamente, en comparación con placebo 15%; $p < 0,05$), y se mantuvieron las respuestas hasta el final de la semana 52.

Para los pacientes que en momento basal tenían entesitis y/o dactilitis, en el Ensayo PsA 1 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. En el Estudio PsA 2 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en el índice de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las mejoras en el índice de entesitis y en el índice de dactilitis se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

Los daños estructurales en las manos y los pies se expresaron como cambio del índice total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con momento basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combina los datos de 927 sujetos en los Ensayos PsA 1 y 2. Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice total modificado vdH-S (la media ± el índice SD fue 0,97 ± 3,85 en el grupo de placebo, en comparación con 0,40 ± 2,11 y 0,39 ± 2,40 en el grupo de ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) y de ustekinumab 90 mg ($p < 0,001$), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el Ensayo PsA 1. El efecto se considera demostrado, independientemente del uso concomitante de MTX, y se mantuvo hasta el final de la semana 52 (análisis integrado) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1).

Función física y calidad de vida asociada a la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física según la valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire:* HAQ-DI) en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa ≥ 0,3 en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en la puntuación DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24, que se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en la puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa en la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también más significativa en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en la puntuación FACIT se mantuvieron hasta el final de la semana 52.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron a 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNFα (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (ver tabla 8). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 8. Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 209**
Remisión clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos
* Fracasos a tratamientos anti-TNFα
** Fracasos a tratamientos convencionales
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver tabla 9).

Tabla 9. Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128†**	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129†**
Remisión clínica	36%	53%[a]	49%[b]
Respuesta clínica	44%	59%[b]	58%[b]
Remisión clínica sin corticosteroides	30%	47%[a]	43%[c]
Remisión clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti-TNFα anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.
***** El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento.
† Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.
‡ Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα.
§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα.
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = −2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = −0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fístulas

En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción en la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn en donde no se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Psoriasis pediátrica en placas

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, y la calidad de vida asociada a la salud en pacientes pediátricos de 6 años en adelante con psoriasis en placas.

Pacientes adolescentes (12-17 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 110 pacientes pediátricos de 12 a 17 años con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio multicéntrico, fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (CADMUS). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo (n = 37), o la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; n = 36) o la mitad de la dosis recomendada de ustekinumab (n = 37) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). En la semana 12, los pacientes tratados con placebo pasaron a recibir ustekinumab.

Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 60 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a la terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 11 % de los pacientes habían tenido una exposición previa a tratamientos biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90, cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI, por sus siglas en inglés) respecto al valor inicial, cambio en la puntuación total de la escala del PedsQL (Inventario de calidad de vida pediátrico) respecto al valor inicial en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativamente mayor de la psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud en comparación con placebo (ver tabla 10).

Se realizó seguimiento de eficacia en todos los pacientes hasta 52 semanas después de la primera administración del agente de estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) y la proporción que logró PASI 75 ya mostró diferencias entre el grupo tratado con ustekinumab y el grupo placebo en la primera visita en la semana 4 después de la visita basal, alcanzando una diferencia máxima en la semana 12. Las mejoras en la PGA, PASI, CDLQI y PedsQL se mantuvieron hasta la semana 52 (ver tabla 10).

Tabla 10. Resumen de las variables primarias y secundarias en la semana 12 y en la semana 52

Estudio psoriasis pediátrica (CADMUS) (Edad 12-17)			
	Semana 12		**Semana 52**
	Placebo	Dosis recomendada de ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacientes aleatorizados	37	36	35
PGA			
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %)[a]	20 (57,1%)
PGA de aclaramiento (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %)[a]	13 (37,1 %)
PASI			
Respondedores PASI 75	4 (10,8 %)	29 (80,6 %)[a]	28 (80,0 %)
Respondedores PASI 90	2 (5,4 %)	22 (61,1 %)[a]	23 (65,7 %)
Respondedores PASI 100	1 (2,7 %)	14 (38,9 %)[a]	13 (37,1 %)

Estudio psoriasis pediátrica (CADMUS) (Edad 12-17)			
	Semana 12		**Semana 52**
	Placebo	Dosis recomendada de ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)	N (%)
CDLQI			
CDLQI de 0 o 1[b]	6 (16,2 %)	18 (50,0 %)[c]	20 (57,1 %)
PedsQL			
Cambio medio desde el momento basal (SD) [d]	3,35 (10,04)	8,03 (10,44)[e]	7,26 (10,92)

[a] $p < 0,001$

[b] CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

[c] $p = 0,002$

[d] PedsQL: La PedsQL Total Scale Score es una medida general de la calidad de vida relacionada con la salud desarrollada para su uso en poblaciones de niños y adolescentes. Para el grupo placebo en la semana 12, N = 36

[e] $p = 0,028$

Durante el periodo controlado con placebo hasta la semana 12, tanto la eficacia del grupo a la dosis recomendada como la del grupo a la mitad de la dosis recomendada, fueron generalmente comparables en la variable primaria (69,4 % y 67,6 %, respectivamente), aunque hubo evidencia de un efecto dosis-respuesta para criterios de eficacia de nivel superior (por ejemplo, la PGA de aclaramiento (0), PASI 90). A partir de la semana 12, la eficacia fue generalmente más alta y mejor sostenida en el grupo a la dosis recomendada en comparación con el grupo a la mitad de la dosis recomendada, en el que se observó con mayor frecuencia una modesta pérdida de eficacia hacia el final de cada intervalo de dosificación de 12 semanas. Los perfiles de seguridad a la dosis recomendada y a la mitad de la dosis recomendada fueron comparables.

Niños (6-11 años)

La eficacia de ustekinumab fue estudiada en 44 pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave en un estudio de fase 3, multicéntrico, abierto y de un solo grupo (CADMUS Jr.). Se trató a los pacientes con la dosis recomendada de ustekinumab (ver sección 4.2; n = 44) mediante inyección subcutánea en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis cada 12 semanas (c12s).

Los pacientes con PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 y grado de afectación BSA de al menos el 10 %, que eran candidatos para la terapia sistémica o fototerapia, fueron elegibles para el estudio. Aproximadamente el 43 % de los pacientes habían tenido exposición previa a terapia sistémica convencional o fototerapia. Aproximadamente el 5 % de los pacientes habían tenido exposición previa a agentes biológicos.

La variable primaria fue la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12. Las variables secundarias incluyeron PASI 75, PASI 90 y cambio en el Índice de Calidad de Vida de Dermatología Infantil (CDLQI) con respecto al valor inicial en la semana 12. En la semana 12, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejoras clínicamente significativas en su psoriasis y de la calidad de vida relacionada con la salud (ver tabla 11).

En todos los pacientes se realizó seguimiento de la eficacia hasta 52 semanas después de la primera administración del agente del estudio. La proporción de pacientes con una puntuación PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1) en la semana 12 fue del 77,3%. La eficacia (definida como una PGA de 0 ó 1) fue observada tan pronto como la primera visita postbasal en la semana 4 y la proporción de pacientes que lograron una puntuación PGA de 0 ó 1 aumentó hasta la semana 16 y luego se mantuvo relativamente estable hasta la semana 52. Las mejoras en la PGA, PASI y CDLQI se mantuvieron hasta la semana 52 (ver tabla 11).

Tabla 11. Resumen de las variables primarias y secundarias en la semana 12 y en la semana 52

Estudio psoriasis pediátrica (CADMUS Jr.) (edad 6-11)		
	Semana 12	**Semana 52**
	Dosis recomendada de ustekinumab	Dosis recomendada de ustekinumab
	N (%)	N (%)
Pacientes incluidos	44	41
PGA		
PGA de aclaramiento (0) o mínimo (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
PGA de aclaramiento (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
Respondedores PASI 75	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
Respondedores PASI 90	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
Respondedores PASI 100	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI[a]		
Pacientes con un CDLQI > 1 en el momento basal	(N=39)	(N=36)
CDLQI de 0 ó 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

[a] CDLQI: El CDLQI es un instrumento usado en dermatología para evaluar el efecto de un problema de la piel en la calidad de vida relacionada con la salud en la población pediátrica. Un CDLQI de 0 o 1 indica que no hay efecto sobre la calidad de vida del niño.

Enfermedad de Crohn pediátrica

La seguridad y eficacia de ustekinumab se evaluó en 101 pacientes pediátricos de 2 años en adelante y de al menos 10 kg de peso en un estudio multicéntrico de fase 3 (UNITI-Jr) para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave (definida por una puntuación del Índice de actividad de la enfermedad de Crohn pediátrica [PCDAI] >30) a lo largo de 48 semanas de tratamiento (8 semanas de tratamiento de inducción y 40 semanas de tratamiento de mantenimiento). En el estudio se incluyeron 2 pacientes de entre 2 y 5 años y 18 pacientes de entre 6 y 11 años; 29 pacientes pesaban menos de 40 kg, incluidos 11 pacientes que pesaban menos de 30 kg. Los pacientes incluidos en el estudio no habían respondido adecuadamente o no habían tolerado un tratamiento biológico previo o un tratamiento convencional para la enfermedad de Crohn. El estudio incluyó un tratamiento de inducción abierto con una dosis intravenosa única de ustekinumab, de aproximadamente 6 mg/kg (pacientes de al menos 40 kg de peso) o 250 mg/m^2 (pacientes que pesaban menos de 40 kg, basado en la BSA) (ver sección 4.2), seguido de una pauta de mantenimiento subcutáneo aleatorizada con doble enmascaramiento de 90 mg de ustekinumab (pacientes de al menos 40 kg de peso) o 60 mg/m^2 (pacientes que pesaban menos de 40 kg, basado en la BSA) (ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA solución inyectable (vial) y solución inyectable en jeringa precargada) administrado cada 8 semanas o cada 12 semanas.

Resultados de eficacia

La variable primaria del estudio fue la remisión clínica en la semana 8 de inducción (definida como puntuación PCDAI ≤10). La proporción de pacientes que alcanzaron la remisión clínica fue del 46,5 % (47/101) y es comparable a la observada en los estudios de fase 3 de ustekinumab en adultos.

La respuesta clínica se observó ya en la semana 3. La proporción de pacientes con respuesta clínica en la semana 8 (definida como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de > 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30) fue del 84,2 % (85/101).

De los 101 pacientes que recibieron tratamiento IV de inducción, 97 (96,0 %) participaron en el período de mantenimiento, de los cuales 85 mostraron respuesta a la inducción.

La tabla 12 muestra los análisis para las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento.

Tabla 12. Resumen de las variables secundarias hasta la semana 44 de mantenimiento

	90 mg o 60 mg/m² de ustekinumab cada 8 semanas N = 41	**90 mg o 60 mg/m² de ustekinumab cada 12 semanas N = 44**	**Número total de pacientes N = 85**
Remisión clínica[*]	48,8 % (20/41)	59,1 % (26/44)	54,1 % (46/85)
Remisión clínica sin corticosteroides[§]	46,3 % (19/41)	59,1 % (26/44)	52,9 % (45/85)
Remisión clínica para los pacientes que estaban en remisión clínica en la semana 8 de inducción[*]	73,9 % (17/23)	62,5 % (15/24)	68,1 % (32/47)
Respuesta clínica[†]	56,1 % (23/41)	63,6 % (28/44)	60,0 % (51/85)
Respuesta endoscópica[£]	25,0 % (10/40)	30,2 % (13/43)	27,7 % (23/83)

[*] La remisión clínica se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos.
[§] La remisión sin corticosteroides se define como una puntuación PCDAI ≤ 10 puntos y no recibir corticosteroides durante al menos 90 días antes de la semana 44 de mantenimiento.
[†] La respuesta clínica se define como una reducción con respecto al valor inicial en la puntuación PCDAI de ≥ 12,5 puntos con una puntuación PCDAI total no superior a 30.
[£] La respuesta endoscópica se define como una reducción de la puntuación SES-CD de ≥ 50 % o puntuación SES-CD ≤ 2, en pacientes con una puntuación SES-CD basal de ≥ 3.

Ajuste en la frecuencia de dosis

Los pacientes que estaban en régimen de mantenimiento y tuvieron pérdida de respuesta basada en los resultados de PCDAI fueron elegibles para un ajuste de dosis. Los pacientes fueron cambiados de un régimen cada 12 semanas a cada 8 semanas, o bien permanecieron en tratamiento cada 8 semanas (ajuste simulado). 2 pacientes fueron cambiados a un intervalo de dosificación más corto. En estos casos, se alcanzó la remision clínica en el 100% de los pacientes cada 8 semanas después del ajuste de dosis (2/2).

Los pacientes en ambas pautas terapéuticas (tratamiento cada 12 semanas o cada 8 semanas) que no habían respondido para la semana 8 de mantenimiento o que habían perdido la respuesta y tenían concentraciones bajas de ustekinumab (concentración mínima en estado estacionario de < 1,4 µg/ml tras 8 semanas de ustekinumab) eran elegibles para participar en un Subestudio Opcional de Optimización de la Exposición. Este subestudio abierto tuvo una duración mínima de 16 semanas con un régimen de mantenimiento subcutáneo de 90 mg de ustekinumab o 60 mg/m^2 (basado en la BSA) administrados cada 4 semanas. Un total de 26 pacientes fueron incluidos en el subestudio. Entre los pacientes participantes, 11 (42,3 %) cambiaron de una pauta de 12 semanas a una de 4 semanas, y 15 (57,7 %) cambiaron de una pauta de 8 semanas a una de 4 semanas. A las 16 semanas, tras la modificación de la frecuencia de administración, el 95,0 % (19/20) de los pacientes evaluables mostraron respuesta clínica y el 50,0 % (10/20) mostraron remisión clínica.

El perfil de seguridad en la dosificación de inducción y de ambos regímenes de dosis de mantenimiento en la población pediatrica de 2 años en adelante es comparable con el establecido en la poblacion adulta con enfermedad de Crohn (ver seccion 4.8)

Biomarcadores inflamatorios séricos y fecales

Las medias (SD) del cambio desde el valor inicial en la semana 44 de mantenimiento en las concentraciones de la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal fueron -6,65 (18.609) mg/l y -716,9 (2.597,66) mg/kg, respectivamente.

Calidad de vida relacionada con la salud

Las puntuaciones totales del IMPACT-III y todos sus subdominios (síntomas intestinales, síntomas sistémicos relacionados con la fatiga, y bienestar) demostraron mejoras clínicamente relevantes después de 52 semanas.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una sola administración subcutánea de 90 mg a sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en los sujetos sanos.

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del ustekinumab. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg a pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab resultaron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis, las concentraciones séricas en estado estacionario de ustekinumab se alcanzaron hacia la semana 28 tras la administración inicial de dosis subcutáneas en las semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 0,21 µg/ml a 0,26 µg/ml (45 mg) y de 0,47 µg/ml a 0,49 µg/ml (90 mg). No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo tras su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado estacionario de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 1,97 µg/ml a 2,24 µg/ml y de 0,61 µg/ml a 0,76 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. Las concentraciones mínimas en estado estacionario de ustekinumab resultantes de la administración de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas que las concentraciones mínimas en equilibrio después de la administración de 90 mg cada 12 semanas.

Efectos del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F de los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37% mayor que la de los enfermos con peso ≤ 100 kg. Las medianas de las concentraciones séricas de ustekinumab en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (≤ 100 kg) del grupo de 45 mg. Se han obtenido resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de administración

En los pacientes con enfermedad de Crohn, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los pacientes que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció a un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y al consiguiente aumento de la eficacia.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general, fue similar entre los pacientes con psoriasis asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariables estaba dentro del ± 20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional no hubo indicios de que el tabaco o el alcohol afectaran a la farmacocinética de ustekinumab.

La biodisponibilidad de ustekinumab tras la administración con jeringa o pluma precargada fue comparable.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n=18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5)

Población pediátrica

Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 6 a 17 años de edad, tratados con la dosis recomendada en función del peso, fueron generalmente comparables a las de la población adulta con psoriasis tratados con la dosis para adultos. Las concentraciones séricas de ustekinumab en pacientes con psoriasis pediátrica de 12-17 años de edad (CADMUS) tratados con la mitad de la dosis recomendada en función del peso fueron generalmente más bajas que las de los adultos.

Las concentraciones séricas en estado estacionario en pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn 2 años en adelante y de al menos 10 kg de peso comparables a las de la población adulta con enfermedad de Crohn.

A los pacientes que habían perdido la respuesta y tenían concentraciones de ustekinumab bajas se les ajustó la dosis para el tratamiento de mantenimiento cada 4 semanas. Las concentraciones séricas de ustekinumab aumentaron tras el aumento de la dosis y se situaron en el intervalo de las concentraciones correspondientes a la dosis recomendada aprobada en adultos tratados cada 8 semanas.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E 433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

WEZENLA 45 mg solución inyectable

3 años

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

3 años

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

3 años

Las jeringas precargadas o los viales individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la jeringa precargada o el vial se retiran por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una jeringa o un vial se han conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se deben guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa o el vial si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.

Tras cargar la solución en una jeringa desechable, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 15 ºC y 25 °C. No volver a guardar en la nevera.

Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar el vial o la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
Si fuera necesario, las jeringas precargadas o los viales individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta como máximo 30 °C (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

WEZENLA 45 mg solución inyectable

Solución de 0,5 ml en un vial de vidrio de tipo I de 2 ml cerrado con un tapón elastomérico.

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 0,5 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija y un capuchón de la aguja. La jeringa está equipada con un dispositivo protector automático de la aguja.

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

Solución de 1 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija y un capuchón de la aguja. La jeringa está equipada con un dispositivo protector automático de la aguja.

WEZENLA se presenta en un envase de 1 vial o un envase de 1 jeringa precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución del vial o la jeringa precargada de WEZENLA no debe agitarse. Antes de su administración subcutánea, la solución debe examinarse en busca de partículas o cambios de color. La solución es de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que WEZENLA alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el prospecto.

WEZENLA no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en el vial o la jeringa. WEZENLA se suministra en un vial o una jeringa precargada estéril, de un solo uso. La jeringa, la aguja y el vial nunca deben ser reutilizados. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Cuando se utilice el vial de dosis única, se recomienda utilizar una jeringa de 1 ml con una aguja de un calibre 27 G, ½ pulgada (13 mm).

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

WEZENLA 45 mg solución inyectable

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada

EU/1/24/1823/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

Cada pluma precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se produce en una línea celular de ovario de hámster chino utilizando tecnología del ADN recombinante.

Excipiente(s) con efecto conocido

Este medicamento contiene 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable (ConfiPen).

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable (ConfiPen).

La solución es de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. La solución tiene un pH de aproximadamente 6,0 y una osmolalidad de aproximadamente 280 mOsm/kg.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Psoriasis en placas

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas, de moderada a grave, en los adultos que no responden, tienen contraindicados o no toleran otros tratamientos sistémicos, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato (MTX) o PUVA (psoraleno y ultravioleta A) (ver sección 5.1).

Artritis psoriásica (PsA)

WEZENLA, sólo o en combinación con MTX, está indicado para el tratamiento de la artritis psoriásica activa en pacientes adultos cuando la respuesta a tratamientos previos no biológicos con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs) ha sido inadecuada (ver sección 5.1).

Enfermedad de Crohn

WEZENLA está indicado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNFalfa.

4.2 Posología y forma de administración

WEZENLA ha de utilizarse bajo la dirección y la supervisión de médicos que tengan experiencia en el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones para las que está indicado WEZENLA.

Posología

Psoriasis en placas

La posología recomendada de WEZENLA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes con un peso corporal > 100 kg

En pacientes con un peso corporal > 100 kg la dosis inicial es de 90 mg administrada por vía subcutánea, seguida de una dosis de 90 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. En estos pacientes, la dosis de 45 mg también ha demostrado ser eficaz. Sin embargo, la eficacia fue mayor con la dosis de 90 mg (ver sección 5.1, tabla 2).

Artritis psoriásica (PsA)

La posología recomendada de WEZENLA consiste en una dosis inicial de 45 mg administrada por vía subcutánea, seguida de otra dosis de 45 mg 4 semanas después y posteriormente cada 12 semanas. Como alternativa, se puede utilizar una dosis de 90 mg en los pacientes con un peso superior a 100 kilogramos.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento a los pacientes que no hayan respondido al cabo de 28 semanas de tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

En pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) no es necesario un ajuste de dosis (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

Ustekinumab no se ha estudiado en estas poblaciones de pacientes. No pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de WEZENLA en niños con psoriasis menores de 6 años de edad ni en niños con artritis psoriásica menores de 18 años de edad. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos. Para consultar la posología y forma de administración en pacientes pediátricos a partir de 6 años con psoriasis, ver la sección 4.2 de la ficha técnica de la jeringa precargada.

Enfermedad de Crohn

La pauta terapéutica establece que la primera dosis de WEZENLA se administre por vía intravenosa. Para la posología del tratamiento intravenoso, ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión.

La primera dosis subcutánea de 90 mg de WEZENLA se debe administrar en la semana 8 después de la dosis intravenosa. Después de esto, se recomienda administrar una dosis cada 12 semanas.

Los pacientes que no muestran una respuesta adecuada 8 semanas después de la primera dosis subcutánea, pueden recibir una segunda dosis subcutánea en ese momento (ver sección 5.1).

Los pacientes que pierdan respuesta con la pauta de 12 semanas, pueden beneficiarse de un aumento en la frecuencia de administración cada 8 semanas (ver secciones 5.1 y 5.2).

Los pacientes pueden después continuar con la pauta cada 8 semanas o cada 12 semanas de acuerdo con el criterio clínico (ver sección 5.1).

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico 16 semanas después de la dosis de inducción intravenosa o después de 16 semanas de cambiar a la pauta de mantenimiento cada 8 semanas.

Durante el tratamiento con ustekinumab se podrá mantener la administración de inmunomoduladores y/o corticosteroides. En pacientes que hayan respondido al tratamiento con ustekinumab, se podrán reducir o suspender los corticosteroides de conformidad con las prácticas asistenciales habituales.

En la enfermedad de Crohn, si se interrumpe el tratamiento, es seguro y eficaz reanudarlo con una dosis subcutánea cada 8 semanas.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) (ver sección 4.4).

Insuficiencia renal y hepática

No se ha estudiado ustekinumab en estas poblaciones de pacientes. No se pueden realizar recomendaciones posológicas.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de ustekinumab para el tratamiento de la enfermedad de Crohn en pacientes pediátricos menores de 2 años. No se dispone de datos. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos. Ver sección 4.2 de la ficha técnica de concentrado para solución para perfusión y jeringa precargada para la posología y el método de administración en pacientes pediátricos de 2 años en adelante con enfermedad de Crohn.

Forma de administración

WEZENLA 45 mg y 90 mg en plumas precargadas son para inyección subcutánea exclusivamente. En la medida de lo posible, se evitarán como lugares de inyección las zonas de la piel que manifiesten psoriasis.

Después de haber aprendido correctamente la técnica de la inyección subcutánea, los pacientes o sus cuidadores podrán inyectar WEZENLA si el médico lo considera apropiado. Sin embargo, el médico se debe asegurar de realizar un adecuado seguimiento de los pacientes. Se indicará a los pacientes o sus cuidadores que inyecten toda la cantidad de WEZENLA conforme a las instrucciones del prospecto. Las instrucciones completas de uso pueden consultarse en el prospecto.

Para más recomendaciones sobre la preparación y las precauciones especiales de manejo, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Infecciones activas clínicamente importantes (ej. tuberculosis activa; ver sección 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Infecciones

Ustekinumab puede aumentar el riesgo de infecciones y reactivar las infecciones latentes. En los ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis se han observado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas graves en pacientes tratados con ustekinumab (ver sección 4.8).

Se han comunicado casos de infecciones oportunistas en pacientes tratados con ustekinumab, incluyendo reactivación de la tuberculosis, otras infecciones bacterianas oportunistas (entre las que se incluyen infección micobacteriana atípica, meningitis por *Listeria*, neumonía por *Legionella* y nocardiosis), infecciones fúngicas oportunistas, infecciones víricas oportunistas (incluida la encefalitis, causada por herpes simple 2) e infecciones parasitarias (incluida la toxoplasmosis ocular).

Se actuará con precaución cuando se valore la administración de WEZENLA a pacientes con alguna infección crónica o antecedentes de infecciones recurrentes (ver sección 4.3).

Antes de iniciar el tratamiento con WEZENLA, se comprobará si el paciente padece infección por tuberculosis. WEZENLA no debe ser administrado a pacientes con tuberculosis activa (ver sección 4.3). Se iniciará el tratamiento de la tuberculosis latente antes de administrar WEZENLA. También se debe considerar instaurar un tratamiento anti-tuberculoso antes de administrar WEZENLA en pacientes con antecedentes de tuberculosis latente o activa cuando no se pueda confirmar que han recibido un ciclo suficiente de tratamiento. En los pacientes tratados con WEZENLA se debe controlar atentamente la presencia de signos y síntomas de tuberculosis activa durante y después del tratamiento.

Se pedirá a los pacientes que acudan al médico si presentan signos o síntomas indicativos de infección. Si un paciente contrae una infección grave, deberá ser vigilado atentamente y no se administrará WEZENLA hasta que la infección haya sido resuelta.

Tumores malignos

Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos. Algunos de los pacientes tratados con ustekinumab en ensayos clínicos y en un estudio observacional poscomercialización en pacientes con psoriasis presentaron tumores malignos cutáneos y no cutáneos (ver sección 4.8). El riesgo de sufrir tumores malignos puede ser mayor en pacientes con psoriasis que han recibido tratamiento con otros biológicos durante el curso de su enfermedad.

No se han realizado ensayos en los que participaran pacientes con antecedentes de cáncer, ni en los que se siguiera tratando a pacientes que presentaran un tumor maligno mientras recibían ustekinumab. Por tanto, hay que tener precaución si se piensa administrar ustekinumab a estos pacientes.

Todos los pacientes deben ser vigilados, y en particular aquellos mayores de 60 años, pacientes con historial médico de tratamiento inmunosupresor prolongado o aquellos con antecedentes de tratamiento PUVA, por la aparición de cáncer de piel (ver sección 4.8).

Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad graves en la experiencia poscomercialización, en algunos casos varios días después del tratamiento. Aparecieron anafilaxia y angioedema. Si se produce una reacción anafiláctica o alguna otra reacción de hipersensibilidad grave, se debe instaurar el tratamiento adecuado y suspender la administración de WEZENLA (ver sección 4.8).

Se han notificado casos de alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica y neumonía organizativa no infecciosa durante el uso posautorización de ustekinumab. Los síntomas clínicos incluían tos, disnea e infiltrados intersticiales tras la administración de una a tres dosis. Las consecuencias graves han incluido fallo respiratorio y hospitalización prolongada. Se notificó una mejoría tras la discontinuación de ustekinumab y también, en algunos casos, tras la administración de corticosteroides. Si la infección ha sido descartada y el diagnóstico es confirmado, interrumpa ustekinumab e inicie el tratamiento adecuado (ver sección 4.8).

Acontecimientos cardiovasculares

Se han observado acontecimientos cardiovasculares, incluidos infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con psoriasis expuestos a ustekinumab en un estudio observacional poscomercialización. Los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular se deben evaluar regularmente durante el tratamiento con WEZENLA.

Vacunas

Se recomienda no administrar vacunas de virus vivos o bacterias vivas (como la del Bacilo de Calmette y Guérin (BCG)) al mismo tiempo que WEZENLA. No se han realizado ensayos concretos con pacientes que hubieran recibido recientemente vacunas de virus vivos o bacterias vivas. No hay datos disponibles sobre la transmisión secundaria de la infección por vacunas de microorganismos vivos en pacientes que recibieron ustekinumab. Antes de administrar una vacuna de virus vivos o bacterias vivas, se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA durante al menos 15 semanas después de la última dosis y podrá ser reanudado como mínimo 2 semanas después de la vacunación. Para mayor información y orientación sobre el uso concomitante de inmunosupresores tras la vacunación, los médicos encargados de la prescripción deben consultar la ficha técnica de cada vacuna en cuestión.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.5 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Los pacientes tratados con WEZENLA pueden recibir al mismo tiempo vacunas inactivadas o sin microorganismos vivos.

El tratamiento a largo plazo con WEZENLA no reduce la respuesta humoral inmune a la vacuna antineumocócica de polisacáridos o a la vacuna del tétanos (ver sección 5.1).

Tratamiento inmunosupresor concomitante

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad o eficacia de ustekinumab. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab. Se extremará la precaución cuando se considere el uso simultáneo de otros inmunosupresores y WEZENLA o durante la transición tras la administración de otros inmunosupresores biológicos (ver sección 4.5).

Inmunoterapia

No se ha evaluado ustekinumab en pacientes que han recibido inmunoterapia alérgica. Se desconoce si WEZENLA puede afectar a la inmunoterapia alérgica.

Reacciones cutáneas graves

En pacientes con psoriasis, se han notificado casos de dermatitis exfoliativa tras el tratamiento con ustekinumab (ver sección 4.8). Los pacientes con psoriasis en placas pueden desarrollar psoriasis eritrodérmica, presentando síntomas que pueden no ser distinguidos clínicamente de la dermatitis exfoliativa, como parte del curso natural de su enfermedad. Como parte del seguimiento de la psoriasis del paciente, los médicos deben prestar atención a los síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa. Si se presentan estos síntomas, se debe instaurar el tratamiento adecuado. Se debe interrumpir el tratamiento con WEZENLA si se sospecha de una reacción al fármaco.

Afecciones relacionadas con el lupus

Se han notificado casos de afecciones relacionadas con el lupus en pacientes tratados con ustekinumab, incluido lupus eritematoso cutáneo y síndrome tipo lupus. Si se producen lesiones, especialmente en zonas de la piel expuestas al sol, o si van acompañadas de artralgia, el paciente debe acudir al médico de inmediato. Si se confirma el diagnóstico de una afección relacionada con el lupus, se debe suspender la administración de ustekinumab e iniciar el tratamiento adecuado.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No se detectaron diferencias generales de eficacia o seguridad en los pacientes de 65 o más años de edad tratados con ustekinumab en comparación con pacientes más jóvenes en estudios clínicos en las indicaciones aprobadas, sin embargo, el número de pacientes tratados de 65 o más años de edad no es suficiente para determinar si tienen una respuesta diferente a la de los pacientes jóvenes. Se debe tener precaución al tratar a los pacientes en edad avanzada debido a que, en general, existe una elevada incidencia de infecciones en esta población.

Excipiente con efecto conocido

WEZENLA contiene 0,02 mg (45 mg/0.5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1.0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se deben administrar vacunas de microorganismos vivos atenuados al mismo tiempo que WEZENLA.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.6). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, podría considerarse la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

En el análisis de farmacocinética poblacional de los ensayos en fase 3 se investigó el efecto de los medicamentos concomitantes más utilizados en los pacientes con psoriasis (incluidos paracetamol, ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, metformina, atorvastatina, levotiroxina) sobre la farmacocinética de ustekinumab. No hubo indicios de interacciones con estos medicamentos administrados concomitantemente. En el análisis se partió de la base de que al menos 100 pacientes (> 5% de la población estudiada) recibían tratamiento concomitantemente con estos medicamentos durante al menos el 90% del período de estudio. La farmacocinética de ustekinumab no se vio impactada por el uso concomitante de MTX, AINEs, 6-mercaptopurina, azatioprina y corticosteroides orales en pacientes con artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa, o por una exposición previa a agentes anti-TNFα en pacientes con artritis psoriásica o enfermedad de Crohn o por la exposición previa a medicamentos biológicos (es decir, agentes anti-TNFα y/o vedolizumab) en pacientes con colitis ulcerosa.

Los resultados de un ensayo *in vitro* y un estudio de fase 1 en sujetos con enfermedad de Crohn activa no sugieren la necesidad de ajustar la dosis en pacientes que reciben de forma concomitante los sustratos de CYP450 (ver sección 5.2).

En los estudios de psoriasis, no se ha evaluado la seguridad ni la eficacia de ustekinumab en combinación con inmunosupresores, incluidos los biológicos, o con fototerapia. En los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de MTX no pareció influir en la seguridad ni eficacia de ustekinumab. En estudios de la enfermedad de Crohn y de colitis ulcerosa, no se observó que el uso concomitante de inmunosupresores o corticosteroides afectara a la seguridad o eficacia de ustekinumab (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante al menos 15 semanas después del tratamiento.

Embarazo

Los datos obtenidos tras el seguimiento prospectivo de más de 450 pacientes embarazadas expuestas a ustekinumab en el primer trimestre de embarazo, no indican un mayor riesgo de malformaciones congénitas graves en el recién nacido.

Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3).

Sin embargo, la experiencia clínica disponible es limitada. Como medida de precaución, es preferible evitar la utilización de WEZENLA en el embarazo.

Ustekinumab atraviesa la placenta y se ha detectado en el suero de lactantes nacidos de pacientes tratadas con ustekinumab durante el embarazo. El impacto clínico es desconocido, sin embargo, el

riesgo de infección en los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab podría aumentar después del nacimiento.

No se recomienda la administración de vacunas vivas (como la vacuna BCG) a los lactantes expuestos en el útero a ustekinumab hasta doce meses después del nacimiento o hasta que los niveles séricos de ustekinumab en los lactantes sean indetectables (ver secciones 4.4 y 4.5). Si existe un beneficio clínico claro para un lactante determinado, se podría considerar la administración de una vacuna viva de forma más temprana, si los niveles séricos de ustekinumab en el lactante son indetectables.

Lactancia

Los escasos datos que se han publicado sugieren que la cantidad de ustekinumab que se excreta en la leche materna humana es muy pequeña. Se desconoce si ustekinumab se absorbe sistémicamente tras su ingestión. Dado el potencial de ustekinumab para producir reacciones adversas en los lactantes, la decisión de interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento y hasta 15 semanas después del tratamiento o suspender el tratamiento con WEZENLA debe adoptarse teniendo en cuenta los efectos beneficiosos de la lactancia materna para el niño y los beneficios del tratamiento con WEZENLA para la mujer.

Fertilidad

No se ha evaluado el efecto de ustekinumab sobre la fertilidad en humanos (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes en los períodos controlados de los estudios clínicos en adultos fueron nasofaringitis (que se presentó en el 6,9 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,4 % de los pacientes del grupo de placebo) y cefalea (que se presentó en el 7,0 % de los pacientes tratados con ustekinumab y el 5,2 % de los pacientes del grupo de placebo). La reacción adversa más grave que ha sido notificada con ustekinumab es la reacción de hipersensibilidad grave incluida la anafilaxia (ver sección 4.4). El perfil de seguridad global fue similar en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Tabla de reacciones adversas

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición en adultos a ustekinumab en 14 estudios de fase 2 y fase 3 en 6 710 pacientes (4 135 con psoriasis y/o artritis psoriásica, 1 749 con enfermedad de Crohn y 826 pacientes con colitis ulcerosa). Esto incluye la exposición a ustekinumab en los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos en pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa durante al menos 6 meses (4 577 pacientes) o al menos 1 año (3 648 pacientes). 2 194 pacientes con psoriasis, enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa fueron expuestos durante al menos 4 años, mientras que 1 148 pacientes con psoriasis o enfermedad de Crohn fueron expuestos durante al menos 5 años.

La tabla 1 contiene un listado de las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de pacientes adultos con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, así como las reacciones adversas notificadas en la experiencia poscomercialización. Las reacciones adversas se han clasificado según la clasificación por órganos y sistemas y por orden de frecuencia, empleando la siguiente convención: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida

(no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Tabla de reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	**Frecuencia: reacción adversa**
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, sinusitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección de las vías respiratorias bajas, infección vírica de vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunológico	Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluyendo anafilaxia, angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal Raras: alveolitis alérgica, neumonía eosinofílica Muy raras: neumonía organizativa*
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa, vasculitis por hipersensibilidad Muy raras: penfigoide ampolloso, lupus eritematoso cutáneo
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgia Muy raras: síndrome tipo lupus
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluyendo hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

* Ver sección 4.4, Reacciones de hipersensibilidad sistémica y respiratoria.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

En los ensayos controlados con placebo de pacientes con psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, las tasas de infecciones o de infecciones graves fueron similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los tratados con placebo. En la fase controlada con placebo de estos ensayos clínicos, la tasa de infecciones fue de 1,36 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab y de 1,34 en los tratados con placebo. Se produjeron infecciones graves con una tasa de 0,03 por años-paciente de seguimiento en los pacientes tratados con ustekinumab (30 infecciones graves en 930 años-paciente de seguimiento) y de 0,03 en los tratados con placebo (15 infecciones graves en 434 años-paciente de seguimiento) (ver sección 4.4).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, representando 15 227 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. La tasa de infección fue de 0,85 por años-paciente de seguimiento y la tasa de infecciones graves fue de 0,02 por años-paciente de seguimiento en pacientes tratados con ustekinumab (289 infecciones graves en 15 227 años-paciente de seguimiento) y las infecciones

graves notificadas incluyeron neumonía, absceso anal, celulitis, diverticulitis, gastroenteritis e infecciones virales.

En los ensayos clínicos, los pacientes con tuberculosis latente que se trataron al mismo tiempo con isoniazida no presentaron tuberculosis.

Tumores malignos

En la fase controlada con placebo de los ensayos clínicos de psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, la incidencia de tumores malignos, excluido el cáncer de piel no-melanoma, fue de 0,11 por 100 años-paciente de seguimiento entre los pacientes tratados con ustekinumab (1 paciente en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,23 en los que recibieron placebo (1 paciente en 434 años-paciente de seguimiento). La incidencia del cáncer de piel no-melanoma fue de 0,43 por 100 años-paciente de seguimiento en los tratados con ustekinumab (4 pacientes en 929 años-paciente de seguimiento) frente a 0,46 en los tratados con placebo (2 pacientes en 433 años-paciente de seguimiento).

En los períodos controlados y no controlados de los estudios clínicos sobre psoriasis, artritis psoriásica, enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, que representan 15 205 años-paciente de exposición a ustekinumab en 6 710 pacientes, la mediana del seguimiento fue de 1,2 años; 1,7 años para los estudios de enfermedad psoriásica, 0,6 años para los estudios de enfermedad de Crohn y 2,3 años para los estudios de colitis ulcerosa. Se notificaron tumores malignos excluyendo el cáncer de piel no melanoma en 76 pacientes de 15 205 años-paciente de seguimiento (incidencia de 0,50 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab). La incidencia de tumores malignos notificados en pacientes tratados con ustekinumab fue comparable a la incidencia esperada en la población general (índice de incidencia normalizado = 0,94 [intervalo de confianza del 95%: 0,73; 1,18], ajustado por edad, género y raza). Los tumores malignos observados con mayor frecuencia, aparte del cáncer de piel no melanoma, fueron cáncer de próstata, melanoma, cáncer colorrectal y cáncer de mama. La incidencia de cáncer de piel no melanoma fue del 0,46 por cada 100 años-paciente de seguimiento para pacientes tratados con ustekinumab (69 pacientes en 15 165 años-paciente de seguimiento). El ratio de pacientes con cáncer de piel basal frente a canceres de piel de células escamosas (3:1) es comparable con la proporción esperada en la población general (ver sección 4.4).

Reacciones de hipersensibilidad

Durante los períodos controlados de los ensayos clínicos de ustekinumab de pacientes con psoriasis y artritis psoriásica, se observaron exantemas y urticaria en < 1% de los pacientes cada uno (ver sección 4.4).

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los ensayos clínicos se han administrado por vía intravenosa dosis únicas de hasta 6 mg/kg sin que haya aparecido toxicidad limitante de la dosis. En caso de sobredosis, se recomienda vigilar al paciente en busca de signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado inmediatamente.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Inmunosupresores, inhibidores de la interleucina, código ATC: L04AC05.

WEZENLA es un medicamento biosimilar. La información detallada sobre este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

Mecanismo de acción

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas humanas de la interleucina (IL)-12 y la IL-23. Ustekinumab inhibe la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias. Ustekinumab no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12Rβ1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que ustekinumab contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 y/o la IL-23. La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Sin embargo, las alteraciones en la regulación de la IL-12 y la IL-23 se han asociado con enfermedades de mediación inmunitaria, como la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad de Crohn.

Debido a la unión de ustekinumab a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, ustekinumab puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y en enfermedad de Crohn a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

En los pacientes con enfermedad de Crohn, el tratamiento con ustekinumab provocó una disminución de los marcadores inflamatorios, incluida la Proteína C-Reactiva (PCR) y la calprotectina fecal durante la fase de inducción, que se mantuvo después a lo largo de la fase de mantenimiento. La PCR fue evaluada durante el estudio de extensión y las reducciones observadas durante la fase de mantenimiento se mantuvieron en general hasta la semana 252.

Inmunización

Durante el período de extensión a largo plazo del estudio de Psoriasis 2 (PHOENIX 2), los pacientes adultos tratados con ustekinumab durante al menos 3 años y medio tuvieron una respuesta de anticuerpos similar a la del grupo control de pacientes con psoriasis tratada con medicación no sistémica, tras la administración de la vacuna antineumocócica de polisacáridos y la vacuna antitetánica. Proporciones similares de pacientes adultos desarrollaron niveles protectores de anticuerpos anti-neumocócicos y anticuerpos contra el tétanos y los valores cuantitativos de anticuerpos eran similares entre los pacientes tratados con ustekinumab y los pacientes del grupo control.

Eficacia clínica y seguridad

Psoriasis en placas (adultos)

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en 1 996 pacientes dentro de dos ensayos aleatorizados, doble-ciego y controlados con placebo de pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que eran candidatos a fototerapia o tratamiento sistémico. Además, en un ensayo aleatorizado, con evaluador ciego, con control activo, se comparó ustekinumab y etanercept en pacientes con psoriasis en placas de moderada a grave que no respondían de forma adecuada, no toleraban o en los que estaban contraindicados la ciclosporina, el MTX, o PUVA.

El Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) evaluó a 766 pacientes. El 53% de ellos no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, y después la misma dosis cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16, y después cada 12 semanas. Los pacientes aleatorizados originalmente en el grupo de ustekinumab que alcanzaron una respuesta según el Índice de Gravedad y Área afectada de Psoriasis 75 (Psoriasis Area and Severity Index 75) (mejoría del PASI de al menos un 75% respecto al valor basal) tanto en la semana 28 como en la 40 se volvieron a aleatorizar para recibir ustekinumab cada 12 semanas o placebo (es decir, interrupción del tratamiento). Los pacientes que fueron nuevamente aleatorizados para recibir placebo en la semana 40 reanudaron el tratamiento con ustekinumab con la posología original cuando perdieron al menos el 50% de la mejoría del PASI obtenida en la semana 40. Se hizo un seguimiento de todos los pacientes durante un máximo de 76 semanas tras la primera administración del tratamiento del estudio.

El Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2) evaluó a 1 230 pacientes. El 61% de estos pacientes no respondía, no toleraba o tenía contraindicados otros tratamientos sistémicos. Los pacientes aleatorizados en el grupo de ustekinumab recibieron dosis de 45 mg o 90 mg en las semanas 0 y 4, seguida de una dosis adicional a las 16 semanas. Los pacientes aleatorizados para recibir placebo en las semanas 0 y 4 pasaron a recibir ustekinumab (45 mg o 90 mg) en las semanas 12 y 16. Todos los pacientes se siguieron durante un máximo de 52 semanas tras la primera administración del fármaco del estudio.

Durante el Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT) en el que se incluyeron 903 pacientes con psoriasis de moderada a grave que no respondían adecuadamente, no toleraban o en los que estaban contraindicadas otras terapias sistémicas, se comparó la eficacia de ustekinumab y etanercept y se evaluó la seguridad de los mismos. Durante el período del estudio de 12 semanas con control activo, los pacientes fueron aleatorizados para recibir etanercept (50 mg administrados 2 veces a la semana), 45 mg de ustekinumab en las semanas 0 y 4, o 90 mg ustekinumab en las semanas 0 y 4.

Las características basales de la enfermedad fueron en general uniformes en todos los grupos de tratamiento en los Ensayos Psoriasis 1 y 2, con una mediana de PASI basal de 17 a 18, una mediana de Superficie Corporal Afectada (SCA) ≥ 20 en el momento basal y una mediana de puntuación de 10 a 12 en el Índice de Calidad de Vida en Dermatología (Dermatology Life Quality Index, DLQI). Alrededor de un tercio (Ensayo Psoriasis 1) y un cuarto (Ensayo Psoriasis 2) de los sujetos padecía Artritis Psoriásica (PsA). En el Ensayo Psoriasis 3 también se observó una gravedad de la enfermedad similar.

La variable primaria en estos ensayos fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta PASI 75 desde el momento basal hasta la semana 12 (ver tablas 2 y 3).

Tabla 2. Resumen de las respuestas clínicas en el Ensayo Psoriasis 1 (PHOENIX 1) y el Ensayo Psoriasis 2 (PHOENIX 2)

	Semana 12 2 dosis (semana 0 y semana 4)			**Semana 28 3 dosis (semana 0, semana 4 y semana 16)**	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ensayo Psoriasis 1					
Número de pacientes aleatorizados	255	255	256	250	243
Respuesta PASI 50, N (%)	26 (10%)	213 (84%)[a]	220 (86%)[a]	228 (91%)	234 (96%)
Respuesta PASI 75, N (%)	8 (3%)	171 (67%)[a]	170 (66%)[a]	178 (71%)	191 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	5 (2%)	106 (42%)[a]	94 (37%)[a]	123 (49%)	135 (56%)
PGA[b] de aclaramiento o mínimo N (%)	10 (4%)	151 (59%)[a]	156 (61%)[a]	146 (58%)	160 (66%)

	Semana 12 2 dosis (semana 0 y semana 4)			Semana 28 3 dosis (semana 0, semana 4 y semana 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Número de pacientes ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Respuesta PASI 75, N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	89	87	92	86	90
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Ensayo Psoriasis 2					
Número de pacientes aleatorizados	410	409	411	397	400
Respuesta PASI 50, N (%)	41 (10%)	342 (84%)[a]	367 (89%)[a]	369 (93%)	380 (95%)
Respuesta PASI 75, N (%)	15 (4%)	273 (67%)[a]	311 (76%)[a]	276 (70%)	314 (79%)
Respuesta PASI 90, N (%)	3 (1%)	173 (42%)[a]	209 (51%)[a]	178 (45%)	217 (54%)
PGA[b] de aclaramiento o mínimo N (%)	18 (4%)	277 (68%)[a]	300 (73%)[a]	241 (61%)	279 (70%)
Número de pacientes ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Respuesta PASI 75, N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Número de pacientes > 100 kg	120	112	121	110	119
Respuesta PASI 75, N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

[a] p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con el placebo (PBO).
[b] PGA = Physician Global Assessment (Valoración Global del Médico).

Tabla 3. Resumen de las respuestas clínicas en la semana 12 del Ensayo Psoriasis 3 (ACCEPT)

	Ensayo Psoriasis 3		
	Etanercept 24 dosis (50 mg 2 veces a la semana)	Ustekinumab 2 dosis (semana 0 y semana 4)	
		45 mg	90 mg
Número de pacientes aleatorizados	347	209	347
Respuesta PASI 50, N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%)[a]
Respuesta PASI 75, N (%)	197 (57%)	141 (67%)[b]	256 (74%)[a]
Respuesta PASI 90, N (%)	80 (23%)	76 (36%)[a]	155 (45%)[a]
PGA de aclaramiento o mínimo N (%)	170 (49%)	136 (65%)[a]	245 (71%)[a]
Número de pacientes ≤ 100 kg	251	151	244
Respuesta PASI 75, N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Número de pacientes > 100 kg	96	58	103
Respuesta PASI 75, N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

[a] p < 0,001 para 45 mg de ustekinumab o 90 mg en comparación con etanercept.
[b] p = 0,012 para 45 mg de ustekinumab en comparación con etanercept.

En el Ensayo Psoriasis 1, el mantenimiento del PASI 75 fue significativamente mejor con el tratamiento continuado que con la interrupción del tratamiento (p < 0,001). Se observaron resultados semejantes con cada dosis de ustekinumab. El primer año (semana 52), el 89% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 63% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento) (p < 0,001). A los 18 meses (semana 76), el 84% de los pacientes aleatorizados nuevamente para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban respuestas PASI 75, frente al 19% de los realeatorizados para recibir placebo (interrupción del tratamiento). A los 3 años (semana 148), el 82% de los pacientes

realeatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75. A los 5 años (semana 244), el 80% de los pacientes que volvieron a ser aleatorizados para recibir tratamiento de mantenimiento presentaban una respuesta PASI 75.

Entre los pacientes realeatorizados para recibir placebo y que reanudaron el tratamiento original con ustekinumab después de haber perdido ≥ 50% de la mejoría del PASI, el 85% recobró la respuesta PASI 75 en las 12 semanas siguientes a la reanudación del tratamiento.

En el Ensayo Psoriasis 1, en la semana 2 y en la semana 12, se observaron mejorías significativamente superiores frente a los valores iniciales en el DLQI en cada uno de los grupos de tratamiento con ustekinumab comparado con placebo. La mejoría se mantuvo hasta el final de la semana 28. De forma similar, en el Ensayo Psoriasis 2 se constataron mejorías significativas en las semanas 4 y 12, que se mantuvieron hasta el final de la semana 24. En el Ensayo Psoriasis 1, las mejorías de la psoriasis ungueal (Índice de Gravedad de la Psoriasis Ungueal, Nail Psoriasis Severity Index), de las puntuaciones resumidas de los componentes físico y mental del SF-36 y de la Escala Visual Analógica (EVA) del prurito fueron también significativas en cada grupo de ustekinumab frente al placebo. En el Ensayo Psoriasis 2, la Escala de Ansiedad y Depresión en el Hospital (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) y el Cuestionario sobre Limitaciones Laborales (Work Limitations Questionnaire, WLQ) mejoraron también significativamente en cada uno de los grupos tratados con ustekinumab frente a placebo.

Artritis psoriásica (PsA) (adultos)

Ustekinumab ha demostrado mejorar los signos y síntomas, la función física y la calidad de vida asociada a la salud, y reduce la tasa de progresión del daño articular periférico en los pacientes adultos con PsA activa.

La seguridad y eficacia de ustekinumab fue evaluada en 927 pacientes de dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo en pacientes con PsA activa (≥ 5 articulaciones inflamadas y ≥ 5 articulaciones doloridas) a pesar del uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Los pacientes de estos estudios tenían un diagnóstico de PsA de al menos 6 meses. Se incluyeron pacientes de cada subtipo de PsA, incluyendo pacientes con artritis poliarticular sin evidencias de nódulos reumatoides (39%), espondilitis con artritis periférica (28%), artritis periférica asimétrica (21%), afectación interfalangea distal (12%) y artritis mutilans (0,5%). Más del 70% y del 40% de los pacientes de ambos ensayos tenían entesitis y dactilitis en el momento basal, respectivamente. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 45 mg, 90 mg de ustekinumab o placebo por vía subcutánea en las semanas 0 y 4 seguido de una dosis cada 12 semanas (c12s). Aproximadamente, el 50% de los pacientes continuaron con dosis estables de MTX (≤ 25 mg/semana).

En el ensayo de PsA 1 (PSUMMIT I) y en el ensayo PsA 2 (PSUMMIT II), el 80% y 86% de los pacientes respectivamente, habían sido tratados con FAMEs. En el Estudio 1, no se permitió el uso previo de ningún agente anti-TNFα, factor de necrosis antitumoral. En el Estudio 2, la mayoría de los pacientes (58%, n = 180) habían sido previamente tratados con uno o varios agentes anti-TNFα, de los cuales más del 70% había discontinuado su tratamiento anti-TNFα en algún momento por falta de eficacia o por intolerancia.

Signos y síntomas

El tratamiento con ustekinumab mostró mejoras significativas en las medidas de la actividad de la enfermedad en comparación a placebo en la semana 24. La variable primaria era el porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta 20 según el Colegio de Reumatología Americano (ACR) en la semana 24. Los resultados clave de eficacia se muestran a continuación en la tabla 4.

Tabla 4. Número de pacientes que alcanzaron respuesta clínica en el Ensayo 1 (PSUMMIT I) y Ensayo 2 (PSUMMIT II) en la semana 24

	Ensayo 1 de artritis psoriásica			**Ensayo 2 de artritis psoriásica**		
	PBO	**45 mg**	**90 mg**	**PBO**	**45 mg**	**90 mg**
Número de pacientes aleatorizados	**206**	**205**	**204**	**104**	**103**	**105**
Respuesta ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%)[a]	101 (50%)[a]	21 (20%)	45 (44%)[a]	46 (44%)[a]
Respuesta ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%)[a]	57 (28%)[a]	7 (7%)	18 (17%)[b]	24 (23%)[a]
Respuesta ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%)[a]	29 (14%)[a]	3 (3%)	7 (7%)[c]	9 (9%)[c]
Número de pacientes con BSA[d] ≥ 3%	146	145	149	80	80	81
Respuesta PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%)[a]	93 (62%)[a]	4 (5%)	41 (51%)[a]	45 (56%)[a]
Respuesta PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%)[a]	65 (44%)[a]	3 (4%)	24 (30%)[a]	36 (44%)[a]
Respuesta combinada PASI 75 y ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%)[a]	62 (42%)[a]	2 (3%)	24 (30%)[a]	31 (38%)[a]
Número de pacientes ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Respuesta ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Número de pacientes con BSA[d] ≥ 3%	105	105	111	54	58	57
Respuesta PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Número de pacientes > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Respuesta ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Número de pacientes BSA[d] ≥ 3%	41	40	38	26	22	24
Respuesta PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,05$
[c] p = NS
[d] Número de pacientes con ≥ 3% BSA afectación de psoriasis en la piel en el momento basal.

Las respuestas ACR 20, 50 y 70 continuaron mejorando o se mantuvieron hasta el final de la semana 52 (Ensayos PsA 1 y PsA 2) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1). En el Ensayo PsA 1, las respuestas ACR 20 en la semana 100 fueron alcanzadas por el 57% y el 64% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente. En el Ensayo PsA 2, las respuestas ACR 20 en la semana 52 fueron alcanzadas por el 47% y el 48% de los pacientes con 45 mg y 90 mg respectivamente.

La proporción de pacientes que lograron una modificación de los criterios de respuesta de la PsA (PsARC) fue significativamente mayor en los grupos de pacientes con ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las respuestas PsARC se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Una mayor proporción de pacientes tratados con ustekinumab que tenían espondilitis con artritis periférica como su primera presentación, demostró un 50 y 70 por ciento de mejoría en el Índice de Actividad de la Enfermedad en pacientes con Espondilitis Anquilosante (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index: BASDAI) en comparación con placebo en la semana 24.

Las respuestas observadas en los grupos tratados con ustekinumab fueron similares en los pacientes que recibieron o no MTX concomitante y se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100. Los pacientes previamente tratados con agentes anti-TNFα que recibieron ustekinumab alcanzaron una respuesta mayor en la semana 24 que los pacientes que recibieron placebo; (la respuesta ACR 20 en la semana 24 para las dosis de 45 mg y 90 mg fue de 37% y 34%, respectivamente, en comparación con placebo 15%; $p < 0,05$), y se mantuvieron las respuestas hasta el final de la semana 52.

Para los pacientes que en momento basal tenían entesitis y/o dactilitis, en el Ensayo PsA 1 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y dactilitis en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. En el Estudio PsA 2 se observó una mejora significativa en el índice de entesitis y una mejora numérica (no estadísticamente significativa) en el índice de dactilitis en el grupo de 90 mg de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. Las mejoras en el índice de entesitis y en el índice de dactilitis se mantuvieron hasta el final de las semanas 52 y 100.

Respuesta radiográfica

Los daños estructurales en las manos y los pies se expresaron como cambio del índice total de van der Heijde-Sharp (puntuación vdH-S), que fue modificado para PsA mediante la adición de las articulaciones interfalángicas distales de la mano, en comparación con momento basal. Se realizó un análisis integrado pre-especificado que combina los datos de 927 sujetos en los Ensayos PsA 1 y 2. Ustekinumab demostró una disminución estadísticamente significativa en la tasa de progresión del daño estructural en comparación con placebo, medido como cambio desde el inicio hasta la semana 24 en el índice total modificado vdH-S (la media ± el índice SD fue 0,97 ± 3,85 en el grupo de placebo, en comparación con 0,40 ± 2,11 y 0,39 ± 2,40 en el grupo de ustekinumab 45 mg ($p < 0,05$) y de ustekinumab 90 mg ($p < 0,001$), respectivamente). Este efecto se vio impulsado por el Ensayo PsA 1. El efecto se considera demostrado, independientemente del uso concomitante de MTX, y se mantuvo hasta el final de la semana 52 (análisis integrado) y de la semana 100 (Ensayo PsA 1).

Función física y calidad de vida asociada a la salud

Los pacientes tratados con ustekinumab mostraron una mejora significativa en la función física según la valoración del Índice de Discapacidad del Cuestionario de Evaluación de la Salud (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire:* HAQ-DI) en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa ≥ 0,3 en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal fue también significativamente mayor en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. La mejora en la puntuación HAQ-DI desde el momento basal se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100.

Hubo una mejora significativa en la puntuación DLQI en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24, que se mantuvo hasta el final de las semanas 52 y 100. En el Ensayo 2 de PsA, hubo una mejora significativa en la puntuación de la Evaluación Funcional de la Terapia de Enfermedades Crónicas-Fatiga (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue: FACIT-F) en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo en la semana 24. La proporción de pacientes que alcanzó una mejora clínicamente significativa en la fatiga (4 puntos en FACIT-F) fue también más significativa en los grupos de ustekinumab en comparación con placebo. Las mejoras en la puntuación FACIT se mantuvieron hasta el final de la semana 52.

Enfermedad de Crohn

La seguridad y la eficacia de ustekinumab fueron evaluadas en tres estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa de moderada a grave (puntuación en el Índice de Actividad de la Enfermedad de Crohn [CDAI] ≥ 220 y ≤ 450). El programa de desarrollo clínico consistió en dos estudios de inducción intravenosa de 8 semanas (UNITI-1 y UNITI-2) seguidos de un estudio de mantenimiento, de retirada aleatorizada, de 44 semanas de tratamiento subcutáneo (IM-UNITI), lo que supone 52 semanas de tratamiento.

En los estudios de inducción se incluyeron a 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacientes. La variable primaria de ambos estudios de inducción fue la proporción de sujetos con respuesta clínica (definida como una disminución de la puntuación CDAI de ≥ 100 puntos) en la semana 6. En ambos estudios se recopilaron y analizaron los datos de eficacia hasta la semana 8. Estaba permitido el uso de dosis concomitantes de corticosteroides orales, inmunomoduladores, aminosalicilatos y antibióticos, y el 75% de los pacientes siguió recibiendo al menos uno de estos medicamentos. En ambos estudios, se aleatorizó a los pacientes a recibir una administración intravenosa de la dosis recomendada ajustada a aproximadamente 6 mg/kg (ver sección 4.2 de la ficha técnica de WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión), una dosis fija de 130 mg de ustekinumab o placebo en la semana 0.

Los pacientes del estudio UNITI-1 no habían mostrado respuesta o no toleraban el tratamiento anti-TNFα previo. Alrededor del 48% de los pacientes no había respondido a un tratamiento anti-TNFα anterior y el 52% no había respondido a 2 o 3 tratamientos anti-TNFα previos. En este estudio, el 29,1% de los pacientes mostró una respuesta inicial inadecuada (pacientes sin respuesta primaria), el 69,4% respondió, pero no mantuvo la respuesta (pacientes sin respuesta secundaria), y el 36,4% no toleró los tratamientos anti-TNFα.

Los pacientes del estudio UNITI-2 no habían mostrado respuesta al menos a un tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e inmunomoduladores, y no habían recibido tratamiento con anti-TNFα (68,6%), o lo habían recibido previamente y sí habían respondido al tratamiento anti-TNFα (31,4%).

Tanto en UNITI-1 como en UNITI-2, la proporción de pacientes con respuesta clínica y en remisión fue significativamente mayor en el grupo tratado con ustekinumab comparado con el grupo de placebo (ver tabla 5). La respuesta clínica y la remisión fueron significativas a partir de la semana 3 en los pacientes tratados con ustekinumab y siguieron mejorando hasta la semana 8. En estos estudios de inducción, se observó una eficacia mayor y mejor mantenida en el grupo de dosis escalonadas que en el grupo de dosis de 130 mg, por lo que se recomienda la dosis escalonada como dosis intravenosa de inducción.

Tabla 5. Inducción de la respuesta clínica y la remisión en UNITI-1 y UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Placebo N = 247	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 249**	**Placebo N = 209**	**Dosis de ustekinumab recomendada N = 209**
Remisión clínica, semana 8	18 (7,3%)	52 (20,9%)[a]	41 (19,6%)	84 (40,2%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 6	53 (21,5%)	84 (33,7%)[b]	60 (28,7%)	116 (55,5%)[a]
Respuesta clínica (100 puntos), semana 8	50 (20,2%)	94 (37,8%)[a]	67 (32,1%)	121 (57,9%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 3	67 (27,1%)	101 (40,6%)[b]	66 (31,6%)	106 (50,7%)[a]
Respuesta de 70 puntos, semana 6	75 (30,4%)	109 (43,8%)[b]	81 (38,8%)	135 (64,6%)[a]

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; La respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica
Una respuesta de 70 puntos se define como una disminución de la puntuación de CDAI de al menos 70 puntos
* Fracasos a tratamientos anti-TNFα
** Fracasos a tratamientos convencionales
[a] $p < 0,001$
[b] $p < 0,01$

En el estudio de mantenimiento (IM-UNITI), se evaluó a 388 pacientes que alcanzaron una respuesta clínica de 100 puntos en la semana 8 de inducción con ustekinumab en los estudios UNITI-1 y UNITI-2. Se aleatorizó a los pacientes para recibir un tratamiento subcutáneo de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas, 90 mg de ustekinumab cada 12 semanas o placebo durante 44 semanas (para la posología de mantenimiento recomendada, ver sección 4.2).

Las proporciones de pacientes que se mantuvieron en remisión clínica y con respuesta fueron significativamente mayores en los grupos tratados con ustekinumab que en el grupo de placebo en la semana 44 (ver tabla 6).

Tabla 6. Mantenimiento de la respuesta clínica y la remisión en IM-UNITI (semana 44; 52 semanas después del inicio de la dosis de inducción)

	Placebo* **N = 131†**	**90 mg de ustekinumab cada 8 semanas N = 128†**	**90 mg de ustekinumab cada 12 semanas N = 129†**
Remisión clínica	36%	53%[a]	49%[b]
Respuesta clínica	44%	59%[b]	58%[b]
Remisión clínica sin corticosteroides	30%	47%[a]	43%[c]
Remisión clínica en pacientes:			
En remisión al inicio del tratamiento de mantenimiento	46% (36/79)	67% (52/78)[a]	56% (44/78)
Incorporados desde el estudio CRD3002‡	44% (31/70)	63% (45/72)[c]	57% (41/72)
Que no han recibido tratamiento anti-TNFα anteriormente	49% (25/51)	65% (34/52)[c]	57% (30/53)
Incorporados desde el estudio CRD3001§	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

La remisión clínica se define como una puntuación CDAI < 150; la respuesta clínica se define como una disminución de la puntuación CDAI de al menos 100 puntos o que el paciente se encuentre en remisión clínica.
***** El grupo de placebo estaba formado por pacientes que mostraban respuesta a ustekinumab y fueron aleatorizados a recibir placebo al inicio del tratamiento de mantenimiento
† Pacientes con una respuesta clínica a ustekinumab de 100 puntos al inicio del tratamiento de mantenimiento.
‡ Pacientes que no respondieron al tratamiento convencional, pero sí al tratamiento anti-TNFα.
§ Pacientes resistentes o intolerantes al tratamiento anti-TNFα.
[a] $p < 0,01$
[b] $p < 0,05$
[c] valor nominal estadísticamente significativo ($p < 0,05$).

En el estudio IM-UNITI, 29 de los 129 pacientes no mantuvieron la respuesta a ustekinumab al recibir tratamiento cada 12 semanas y se autorizó un ajuste de la dosis para que recibieran ustekinumab cada 8 semanas. La pérdida de respuesta fue definida como una puntuación CDAI ≥ 220 puntos y un incremento ≥ 100 puntos de la puntuación CDAI basal. De este grupo, el 41,4% de los pacientes alcanzó la remisión clínica 16 semanas después del ajuste de la dosis.

Los pacientes que no mostraron respuesta clínica a la inducción con ustekinumab en la semana 8 de los estudios de inducción UNITI-1 y UNITI-2 (476 pacientes) pasaron a la parte no aleatorizada del estudio de mantenimiento (IM-UNITI) y recibieron una inyección subcutánea de 90 mg de ustekinumab en ese momento. Ocho semanas después, el 50,5% de los pacientes logró una respuesta clínica y siguió recibiendo la dosis de mantenimiento cada 8 semanas; de estos pacientes que continuaron con las dosis de mantenimiento, la mayoría mantuvo la respuesta (68,1%) y alcanzó la remisión (50,2%) en la semana 44, en proporciones similares a las de los pacientes que respondieron inicialmente a la inducción con ustekinumab.

De los 131 pacientes que respondieron a la inducción con ustekinumab y que fueron aleatorizados al grupo de placebo al inicio del estudio de mantenimiento, 51 perdieron la respuesta posteriormente y recibieron 90 mg de ustekinumab por vía subcutánea cada 8 semanas. La mayoría de los pacientes que perdieron la respuesta y reanudaron el tratamiento con ustekinumab lo hizo en las 24 semanas siguientes a la perfusión de inducción. De estos 51 pacientes, el 70,6% logró la respuesta clínica y el 39,2% alcanzó la remisión clínica 16 semanas después de recibir la primera dosis de ustekinumab por vía subcutánea.

En el estudio IM-UNITI, los pacientes que completaron el estudio hasta la semana 44 fueron elegibles para continuar con el tratamiento en una extensión del estudio. Entre los 567 pacientes que se incorporaron y fueron tratados con ustekinumab en el estudio de extensión, la remisión y la respuesta clínica se mantuvieron en general hasta la semana 252, tanto en los pacientes que no respondieron a los tratamientos TNF como en los que no respondieron a los tratamientos convencionales.

No se identificaron nuevos problemas de seguridad en este estudio de extensión en pacientes con enfermedad de Crohn tratados durante 5 años.

Endoscopia

En un subestudio se realizaron evaluaciones endoscópicas de la mucosa en 252 pacientes cuyos resultados endoscópicos basales cumplían los requisitos en cuanto a la actividad de la enfermedad. La variable primaria fue la variación con respecto al valor basal del Índice Simplificado de Gravedad Endoscópica para la Enfermedad de Crohn (SES-CD), una puntuación combinada para 5 segmentos ileocolónicos de la presencia/tamaño de las úlceras, la proporción de superficie mucosa cubierta por úlceras, la proporción de superficie mucosa afectada por otras lesiones y la presencia/tipo de estrechamientos/estenosis. En la semana 8, después de una única dosis intravenosa de inducción, la variación del índice SES-CD era mayor en el grupo de ustekinumab (n = 155, variación media = −2,8) que en el grupo de placebo (n = 97, variación media = −0,7, p = 0,012).

Respuesta en cuanto a las fístulas

En un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con ustekinumab mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo.

Calidad de vida relacionada con la salud

La calidad de vida relacionada con la salud se evaluó mediante el Cuestionario de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (IBDQ, por sus siglas en inglés) y el cuestionario SF-36. En la semana 8, los pacientes tratados con ustekinumab mostraron mejorías de importancia clínica y estadísticamente más significativas en la puntuación total del IBDQ y en la Puntuación Resumida del Componente Mental del SF-36 tanto en UNITI-1 como UNITI-2, y en la Puntuación Resumida del Componente Físico SF-36 en UNITI-2, en comparación con el placebo. En general, estas mejoras se mantuvieron mejor en los pacientes tratados con ustekinumab en el estudio IM-UNITI hasta la semana 44 que en los que recibieron el placebo. La mejoría de la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo en general durante la extensión hasta la semana 252.

Inmunogenicidad

Se pueden desarrollar anticuerpos frente a ustekinumab durante el tratamiento con ustekinumab y la mayoría son neutralizantes. La formación de anticuerpos anti-ustekinumab se asocia tanto con un aumento del aclaramiento como con una reducción en la eficacia de ustekinumab, excepto en los pacientes con enfermedad de Crohn en donde no se observó una disminución de la eficacia. No existe ninguna relación aparente entre la presencia de anticuerpos anti-ustekinumab y la aparición de reacciones en la zona de inyección.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ustekinumab en uno o más grupos de la población pediátrica con artritis idiopática juvenil. La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

La mediana de tiempo hasta alcanzar la concentración sérica máxima (t_{max}) fue de 8,5 días después de una sola administración subcutánea de 90 mg a sujetos sanos. La mediana de los valores del t_{max} de ustekinumab tras la administración subcutánea de una dosis única de 45 mg o 90 mg a pacientes con psoriasis fue semejante a la observada en los sujetos sanos.

Se calculó que la biodisponibilidad absoluta de ustekinumab después de una sola administración subcutánea era del 57,2% en los pacientes con psoriasis.

Distribución

La mediana del volumen de distribución durante la fase terminal (Vz) tras una única administración intravenosa a pacientes con psoriasis fue de 57 a 83 ml/kg.

Biotransformación

No se conoce exactamente cuál es la vía metabólica de ustekinumab.

Eliminación

La mediana del aclaramiento (Cl) sistémico después de una sola administración intravenosa a pacientes con psoriasis osciló entre 1,99 y 2,34 ml/día/kg. La mediana de la semivida ($t_{1/2}$) de ustekinumab fue aproximadamente de 3 semanas en los pacientes con psoriasis, artritis psoriásica o enfermedad de Crohn, con un intervalo de 15 a 32 días en todos los ensayos de psoriasis y artritis psoriásica. En un análisis farmacocinético poblacional, el aclaramiento aparente (CL/F) y el volumen de distribución aparente (V/F) fueron de 0,465 l/día y 15,7 l, respectivamente, en los pacientes con psoriasis. El sexo no influyó en el CL/F del ustekinumab. El análisis farmacocinético poblacional mostró una tendencia hacia un aumento del aclaramiento de ustekinumab en los pacientes con anticuerpos positivos frente a ustekinumab.

Linealidad entre dosis

La exposición sistémica a ustekinumab (C_{max} y AUC) aumentó de manera aproximadamente proporcional a la dosis después de una sola administración intravenosa de dosis de entre 0,09 mg/kg y 4,5 mg/kg, o después de una sola administración subcutánea de dosis de aproximadamente 24 mg a 240 mg a pacientes con psoriasis.

Dosis única frente a dosis múltiples

Los perfiles de concentración sérica-tiempo de ustekinumab resultaron en general predecibles después de la administración subcutánea de dosis únicas o múltiples. En pacientes con psoriasis, las concentraciones séricas en estado estacionario de ustekinumab se alcanzaron hacia la semana 28 tras la administración inicial de dosis subcutáneas en las semanas 0 y 4, seguidas de dosis cada 12 semanas. La mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 0,21 µg/ml a 0,26 µg/ml (45 mg) y de 0,47 µg/ml a 0,49 µg/ml (90 mg). No se observó acumulación aparente en la concentración sérica de ustekinumab con el tiempo tras su administración subcutánea cada 12 semanas.

En pacientes con enfermedad de Crohn, después de una dosis intravenosa de ~6 mg/kg, a partir de la semana 8, se administró una dosis subcutánea de mantenimiento de 90 mg de ustekinumab cada 8 o 12 semanas. La concentración en estado estacionario de ustekinumab se alcanzó al inicio de la segunda dosis de mantenimiento. En pacientes con enfermedad de Crohn, la mediana de la concentración mínima en estado estacionario fue de 1,97 µg/ml a 2,24 µg/ml y de 0,61 µg/ml a 0,76 µg/ml para 90 mg de ustekinumab cada 8 semanas o cada 12 semanas, respectivamente. Las concentraciones mínimas en estado estacionario de ustekinumab resultantes de la administración de 90 mg de

ustekinumab cada 8 semanas se asociaron con tasas de remisión clínica más altas que las concentraciones mínimas en equilibrio después de la administración de 90 mg cada 12 semanas.

Efectos del peso en la farmacocinética

En un análisis farmacocinético poblacional utilizando los datos de pacientes con psoriasis, se observó que el peso corporal era la covariable más significativa que afectaba al aclaramiento de ustekinumab. La mediana del CL/F en los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 55% mayor que entre los pacientes con peso ≤ 100 kg. La mediana del V/F de los pacientes con peso > 100 kg fue aproximadamente un 37% mayor que la de los enfermos con peso ≤ 100 kg. Las medianas de las concentraciones séricas de ustekinumab en los pacientes de mayor peso (> 100 kg) del grupo de 90 mg fueron similares a las de los pacientes de menor peso (≤ 100 kg) del grupo de 45 mg. Se han obtenido resultados similares en el análisis farmacocinético poblacional confirmatorio utilizando datos de pacientes con artritis psoriásica.

Ajuste de la frecuencia de administración

En los pacientes con enfermedad de Crohn, según los datos observados y los análisis de farmacocinética poblacional, los pacientes aleatorizados que perdieron la respuesta al tratamiento presentaron concentraciones séricas de ustekinumab más bajas a lo largo del tiempo en comparación con los pacientes que no perdieron la respuesta. En la enfermedad de Crohn, el ajuste de la dosis de 90 mg cada 12 semanas a 90 mg cada 8 semanas se asoció a un aumento de las concentraciones séricas mínimas de ustekinumab y al consiguiente aumento de la eficacia.

Poblaciones especiales

No se dispone de datos farmacocinéticos referentes a pacientes con insuficiencia renal o hepática. No se han realizado ensayos específicos en pacientes de edad avanzada.

La farmacocinética de ustekinumab en general, fue similar entre los pacientes con psoriasis asiáticos y no asiáticos.

En pacientes con enfermedad de Crohn, la variabilidad en el aclaramiento de ustekinumab se vio afectada por el peso corporal, el nivel de albúmina en suero, el sexo y la situación de anticuerpos a ustekinumab mientras que el peso corporal fue la principal covariable afectada por el volumen de distribución. Asimismo, en la enfermedad de Crohn, el aclaramiento se vio afectado por la proteína C-reactiva, la situación de fracaso a antagonista de los TNF y la raza (asiática frente a no asiática). El impacto de estas covariables estaba dentro del ± 20% del valor típico o de referencia del correspondiente parámetro farmacocinético, por lo que no está justificado ajustar la dosis para estas covariables. El uso concomitante de inmunomoduladores no tuvo un impacto significativo en la disposición de ustekinumab.

En el análisis farmacocinético poblacional no hubo indicios de que el tabaco o el alcohol afectaran a la farmacocinética de ustekinumab.

La biodisponibilidad de ustekinumab tras la administración con jeringa o pluma precargada fue comparable.

La pluma precargada no se ha estudiado en la población pediátrica y su uso no se recomienda en pacientes pediátricos.

Regulación de las enzimas CYP450

Los efectos de IL-12 o IL-23 en la regulación de las enzimas de CYP450 fueron evaluados en un ensayo *in vitro* en el que se usaron hepatocitos humanos y en el cual se observó que a niveles de 10 ng/ml de IL-12 y/o IL-23, no se alteraban las actividades de las enzimas humanas del CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, o 3A4; ver sección 4.5).

Un estudio de fase 1, abierto y de interacción medicamentosa, Estudio CNTO1275CRD1003, se llevó a cabo para evaluar el efecto de ustekinumab sobre las actividades de las enzimas del citocromo P450 tras la dosificación de inducción y mantenimiento en pacientes con enfermedad de Crohn activa (n = 18). No se observaron cambios clínicamente significativos en la exposición a la cafeína (sustrato de CYP1A2), warfarina (sustrato de CYP2C9), omeprazol (sustrato de CYP2C19), dextrometorfano (sustrato de CYP2D6) o midazolam (sustrato de CYP3A) cuando se usaron de manera concomitante con ustekinumab a la dosis recomendada aprobada en pacientes con enfermedad de Crohn (ver sección 4.5)

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales (p. ej., toxicidad orgánica) para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas y de toxicidad para el desarrollo y la reproducción, incluidas evaluaciones farmacológicas de la seguridad. En los estudios de toxicidad para el desarrollo y la reproducción realizados en macacos cynomolgus no se observaron efectos adversos sobre los índices de fertilidad masculina, ni defectos congénitos o efectos tóxicos sobre el desarrollo. No se advirtieron efectos adversos sobre los índices de fertilidad femenina mediante un anticuerpo análogo frente a la IL-12/23 en ratones.

Las dosis empleadas en los estudios con animales llegaron a ser hasta unas 45 veces mayores que la dosis máxima equivalente destinada a administrarse a pacientes con psoriasis y produjeron en los monos concentraciones séricas máximas más de 100 veces mayores que las observadas en el ser humano.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con ustekinumab a causa de la ausencia de modelos apropiados para un anticuerpo sin reactividad cruzada con la p40 de la IL-12/23 de los roedores.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

L-histidina
Clorhidrato de L-histidina monohidratado
Polisorbato 80 (E 433)
Sacarosa
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

6.3 Periodo de validez

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

3 años

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

3 años

Las plumas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la pluma precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una pluma se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la pluma si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
Si fuera necesario, las plumas precargadas individuales se pueden conservar a temperatura ambiente hasta como máximo 30 °C (ver sección 6.3).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 0,5 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija montada en una pluma.

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

Solución de 1 ml en una jeringa precargada de vidrio de tipo I de 1 ml con una aguja de acero inoxidable fija montada en una pluma.

WEZENLA se presenta en un envase de 1 pluma precargada.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La solución de la pluma precargada de WEZENLA no debe agitarse. Antes de su administración subcutánea, la solución debe examinarse en busca de partículas o cambios de color. La solución es de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. El medicamento no debe utilizarse si la solución presenta cambio de color o aspecto turbio, o si se observan partículas extrañas. Antes de la administración, se debe dejar que WEZENLA alcance temperatura ambiente (media hora, aproximadamente). Las instrucciones detalladas de uso se indican en el prospecto.

WEZENLA no contiene conservantes; por lo tanto, no se debe utilizar el resto del medicamento que quede sin usar en la pluma. WEZENLA se suministra en una pluma precargada estéril, de un solo uso. La pluma precargada nunca debe ser reutilizada. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/24/1823/005

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada

EU/1/24/1823/006

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 20 junio 2024

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu

ANEXO II

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico
Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Estados Unidos

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, L-metionina, polisorbato 80 (E 433), sacarosa, hidróxido sódico (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Válido para un solo uso.
Para uso intravenoso después de la dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/004

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión
ustekinumab

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía IV después de la dilución.
No agitar.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

130 mg/26 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg solución inyectable
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WEZENLA 45 mg vial

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 45 mg solución inyectable
ustekinumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/002

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WEZENLA 45 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA EN BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg inyectable
ustekinumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 45 mg inyectable
ustekinumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada jeringa precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en jeringa precargada
1 jeringa precargada

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WEZENLA 90 mg jeringa

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

JERINGA PRECARGADA EN BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 90 mg inyectable
ustekinumab

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA JERINGA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 90 mg inyectable
ustekinumab
Vía subcutánea

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

90 mg/1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada (ConfiPen)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Presionar para abrir.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/005

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WEZENLA 45 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 45 mg inyectable
ustekinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

45 mg/0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada
ustekinumab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada pluma precargada contiene 90 mg de ustekinumab en 1 ml.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), agua para preparaciones inyectables.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable en pluma precargada
1 pluma precargada (ConfiPen)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

No agitar.
Vía subcutánea.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Presionar para abrir.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.
No congelar.
Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/24/1823/006

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

WEZENLA 90 mg pluma

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

ETIQUETA DE LA PLUMA PRECARGADA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

WEZENLA 90 mg inyectable
ustekinumab
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

90 mg/1 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión
ustekinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que hace uso del medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA
3. Cómo usar WEZENLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de WEZENLA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza

Qué es WEZENLA
WEZENLA contiene el principio activo “ustekinumab”, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que identifican y se unen específicamente a ciertas proteínas del cuerpo.

WEZENLA pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inmunosupresores”. Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza WEZENLA
WEZENLA se utiliza para el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave en adultos y niños de 2 años en adelante.

La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren WEZENLA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA

No use WEZENLA
- **Si es alérgico a ustekinumab** o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si tiene una infección activa** que su médico piense que es importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar WEZENLA. Su médico comprobará cómo se encuentra antes del tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que sufra antes del tratamiento. También informe a su médico si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar WEZENLA. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves
WEZENLA puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando WEZENLA. Ver la lista completa de estos efectos adversos en "Efectos adversos graves" de la sección 4.

Antes de utilizar WEZENLA dígale a su médico:
- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a WEZENLA.** Consulte con su médico si no está seguro.
- **Si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer** – esto es porque los inmunosupresores del tipo de WEZENLA debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de tener cáncer.
- **Si usted ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección)** – el riesgo de padecer cáncer puede ser mayor.
- **Si tiene o ha tenido una infección reciente o tiene alguna grieta en la piel (fístula)**.
- **Si tiene cualquier lesión nueva o cambio de las lesiones** dentro del área de psoriasis o sobre la piel intacta.
- **Si usted está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica** – como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta (UV)). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con WEZENLA. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades relacionadas con un sistema inmune más débil.
- **Si usted está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar las alergias** – se desconoce si WEZENLA puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de no padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Hable con su médico de inmediato si experimenta erupción cutánea roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o si van acompañadas de dolores articulares.

Ataques al corazón e ictus
En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataques al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de WEZENLA en niños de menos de 2 años con enfermedad de Crohn, ya que no ha sido estudiado en este grupo.

Uso de WEZENLA con otros medicamentos, vacunas
Informe a su médico o farmacéutico:
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos.
- Si ha sido vacunado recientemente o va a recibir una vacuna. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice WEZENLA.
- Si recibió WEZENLA durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con WEZENLA antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en bebés expuestos a WEZENLA en el útero. Sin embargo, existe experiencia limitada con WEZENLA en mujeres embarazadas. Por tanto, es preferible evitar el uso de WEZENLA durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando WEZENLA y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con WEZENLA.
- WEZENLA puede pasar a través de la placenta al feto. Si recibió WEZENLA durante el embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió WEZENLA durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe dar el pecho o utilizar WEZENLA. No haga ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

WEZENLA contiene sodio
WEZENLA contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”. No obstante, antes de que se le administre WEZENLA, se mezcla con una solución que contiene sodio. Hable con su médico si sigue una dieta baja en sal.

WEZENLA contiene polisorbato 80
WEZENLA contiene 10,4 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,40 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar WEZENLA

WEZENLA se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Su médico le administrará WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa) durante al menos una hora. Pregunte a su médico cuándo deben ponerle las inyecciones y sobre las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de WEZENLA se administra
Su médico decidirá la cantidad de WEZENLA que necesita recibir y la duración del tratamiento.

Adultos a partir de 18 años de edad
- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada para usted en función de su peso corporal.

Su peso corporal	Dosis
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Tras la dosis intravenosa inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA mediante una inyección bajo la piel («vía subcutánea») 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Niños que pesen menos de 40 kg
Enfermedad de Crohn
- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada en función de su superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés).
- Después de la dosis intravenosa inicial, su médico calculará la siguiente dosis en función de su BSA. Recibirá esta dosis de WEZENLA 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas mediante una inyección bajo la piel («vía subcutánea»).

Niños que pesen al menos 40 kg
Enfermedad de Crohn
- El médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada para usted en función de su peso corporal.

Su peso corporal	Dosis
≥ 40 a ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg a ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Tras la dosis intravenosa inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA mediante una inyección bajo la piel («vía subcutánea») 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas.

Cómo se administra WEZENLA
- La primera dosis de WEZENLA para el tratamiento de la enfermedad de Crohn es administrada por un médico mediante goteo en la vena de un brazo (perfusión intravenosa).

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre el tratamiento con WEZENLA.

Si olvidó usar WEZENLA
Si olvida una dosis o no acude a la cita para que se lo administren, hable con su médico para programar otra cita.

Si interrumpe el tratamiento con WEZENLA
Dejar de usar WEZENLA no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.
- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza WEZENLA (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar y tragar
  - tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
  - hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos comunes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

Reacciones relacionadas con la perfusión – Si está recibiendo tratamiento para la enfermedad de Crohn, la primera dosis de WEZENLA se administra mediante goteo en una vena (perfusión intravenosa). Algunos pacientes han experimentado reacciones alérgicas graves durante la perfusión.

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas a nivel del pulmón e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe a su médico de forma inmediata si tiene síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar WEZENLA de nuevo.

Infecciones – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.
- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel ("celulitis") es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

WEZENLA puede afectar a su capacidad para combatir infecciones. Algunas de ellas podrían llegar a ser graves y estar causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, y entre ellas se incluyen las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando WEZENLA. Éstos incluyen:
- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- tener la piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, contractura de la nuca, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. También debe comunicar a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar WEZENLA hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Desprendimiento de la piel – el aumento del enrojecimiento y el desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor (“prurito”)
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, cardenales, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sentirse débil
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara (“parálisis facial” o “parálisis de Bell”), que es normalmente temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y con nueva ampolla de la piel pequeña, amarilla o blanca, algunas veces acompañada de fiebre (psoriasis pustular)
- Descamación de la piel (exfoliación de la piel)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- Enrojecimiento y desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Pueden desarrollarse síntomas similares como un cambio natural de los síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede producir una erupción de la piel con pequeños abultamientos de color rojo o púrpura, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- Ampollas en la piel, que pueden ser rojas y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso)
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos

directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de WEZENLA

- WEZENLA 130 mg concentrado para solución para perfusión se administra en un hospital o un centro médico y no es necesario que los pacientes lo conserven o lo manipulen.
- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.
- No agite los viales de WEZENLA. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el producto.

No utilice este medicamento:
- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de "CAD" o "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (vea la sección 6 "Aspecto de WEZENLA y contenido del envase").
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.
- Si el precinto está roto.

WEZENLA es para un único uso. Debe tirar la solución para perfusión diluida sobrante del producto sin usar que quede en el vial o la jeringa de conformidad con las normativas locales.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de WEZENLA
- El principio activo es ustekinumab. Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml.
- Los demás componentes son sal disódica dihidrato de EDTA, L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, L-metionina, polisorbato 80 (E 433), sacarosa, hidróxido sódico (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de WEZENLA y contenido del envase
WEZENLA es un concentrado para solución para perfusión de transparente a opalescente, entre incoloro y de color amarillo claro. Se presenta en un envase que contiene 1 vial de 30 ml de vidrio unidosis. Cada vial contiene 130 mg de ustekinumab en 26 ml de concentrado para solución para perfusión.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

---

La siguiente información va dirigida exclusivamente a los profesionales sanitarios:

Trazabilidad:

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Instrucciones para la dilución:

WEZENLA concentrado para solución para perfusión debe ser diluido, preparado y perfundido por un profesional sanitario utilizando una técnica aséptica.

1. Para pacientes adultos y pacientes pediátricos que pesen al menos 40 kg, calcular la dosis y el número de viales de WEZENLA necesarios en función del peso del paciente (ver sección 4.2, tabla 1, tabla 3) o para pacientes pediátricos que pesan menos de 40 kg, calcular la dosis y el número de viales de WEZENLA necesarios en función de la superficie corporal (BSA) del paciente (ver sección 4.2, tabla 2). Cada vial de 26 ml de WEZENLA contiene 130 mg de ustekinumab.

2. Extraer y luego desechar un volumen de la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro sódico de la bolsa de perfusión de 250 ml equivalente al volumen de WEZENLA que se va a añadir (desechar 26 ml de cloruro sódico por cada vial de WEZENLA necesario: para 2 viales, desechar 52 ml; para 3 viales, desechar 78 ml; para 4 viales, desechar 104 ml).
3. Extraer 26 ml de WEZENLA de cada vial necesario y añadirlos a la bolsa de perfusión de 250 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 250 ml. Mezclar suavemente.
4. Para pacientes pediátricos con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg, la dosis se basa en la BSA del paciente como dosis intravenosa (IV) única de WEZENLA. Extraer y, seguidamente, desechar un volumen de la solución de cloruro sódico de 9 mg/ml (0,9 %) de la bolsa de perfusión de 100 ml equivalente al volumen de WEZENLA que debe añadirse. Extraer el volumen adecuado de WEZENLA de cada vial necesario y añadirlo a la bolsa de perfusión de 100 ml. El volumen final de la bolsa de perfusión debe ser de 100 ml. Mezclar suavemente.
5. Hacer una inspección visual de la solución diluida antes de la perfusión. No utilizar si se detectan partículas opacas, cambios de color o partículas extrañas.
6. Perfundir la solución diluida a lo largo de un periodo mínimo de una hora.
7. Utilizar únicamente un sistema de perfusión con un filtro en línea, estéril, apirógeno, de baja unión a proteínas (tamaño de poro de 0,2 micrómetros).
8. Cada vial es de un solo uso y el medicamento que no se utilice se debe desechar de conformidad con las normativas locales.

Conservación

Si fuera necesario, la solución diluida para perfusión se puede conservar a temperatura ambiente.

Se ha demostrado la estabilidad química y física del producto una vez diluido entre 0,86 mg/ml y 2,60 mg/ml durante 35 días a una temperatura entre 2 °C y 8 °C, seguida de un periodo adicional de 72 horas a temperatura ambiente hasta 30 °C. No volver a guardar la solución para perfusión diluida en la nevera una vez que se haya almacenado a temperatura ambiente. No congelar. La solución para perfusión diluida se debe conservar protegida de la luz. Durante la preparación y administración, la solución para perfusión diluida se puede exponer a la luz durante un máximo de 24 horas.

Prospecto: información para el paciente

WEZENLA 45 mg solución inyectable
ustekinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que hace uso del medicamento. Si usted es el padre o cuidador de un niño al que le administrará WEZENLA, por favor, lea atentamente esta información.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA
3. Cómo usar WEZENLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de WEZENLA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza

Qué es WEZENLA
WEZENLA contiene el principio activo “ustekinumab”, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que identifican y se unen específicamente a ciertas proteínas del cuerpo.

WEZENLA pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inmunosupresores”. Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza WEZENLA
WEZENLA se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:
- Psoriasis en placas - en adultos y niños a partir de 6 años
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños de 2 años en adelante

Psoriasis en placas
La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. WEZENLA reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

WEZENLA se utiliza en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, que no pueden utilizar ciclosporina, metotrexato o fototerapia, o donde estos tratamientos no funcionan.

WEZENLA se utiliza en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica
La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero recibirá otros medicamentos. Si no responde bien a estos medicamentos, puede ser tratado con WEZENLA para:
- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn
La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren WEZENLA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA

No use WEZENLA
- **Si es alérgico a ustekinumab** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si tiene una infección activa** que su médico piense que es importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar WEZENLA. Su médico comprobará cómo se encuentra antes de cada tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que sufra antes de cada tratamiento. También su médico le preguntará si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar WEZENLA. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves
WEZENLA puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando WEZENLA. Ver la lista completa de estos efectos adversos en “Efectos adversos graves” de la sección 4.

Antes de utilizar WEZENLA dígale a su médico:
- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a WEZENLA.** Consulte con su médico si no está seguro.
- **Si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer** – esto es porque los inmunosupresores del tipo de WEZENLA debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de tener cáncer.
- **Si usted ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección)** – el riesgo de padecer cáncer puede ser mayor.
- **Si tiene o ha tenido una infección reciente.**
- **Si tiene cualquier lesión nueva o cambio de las lesiones** dentro del área de psoriasis o sobre la piel intacta.
- **Si usted está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica** – como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta (UV)). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con

WEZENLA. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades relacionadas con un sistema inmune más débil.
- **Si usted está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar las alergias** – se desconoce si WEZENLA puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de no padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Hable con su médico de inmediato si experimenta erupción cutánea roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o si van acompañadas de dolores articulares.

Ataques al corazón e ictus
En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataques al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de WEZENLA en niños menores de 6 años de edad con psoriasis, niños con enfermedad de Crohn de menos de 2 años ni en niños menores de 18 años de edad con artritis psoriásica, ya que no ha sido estudiado en estos grupos de edad.

Uso de WEZENLA con otros medicamentos, vacunas
Informe a su médico o farmacéutico:
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos.
- Si ha sido vacunado recientemente o va a recibir una vacuna. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice WEZENLA.
- Si recibió WEZENLA durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con WEZENLA antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en bebés expuestos a WEZENLA en el útero. Sin embargo, existe experiencia limitada con WEZENLA en mujeres embarazadas. Por tanto, es preferible evitar el uso de WEZENLA durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando WEZENLA y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con WEZENLA.
- WEZENLA puede pasar a través de la placenta al feto. Si recibió WEZENLA durante el embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió WEZENLA durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis) para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe dar el pecho o utilizar WEZENLA. No haga ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

WEZENLA contiene polisorbato 80
WEZENLA contiene 0,02 mg de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar WEZENLA

WEZENLA se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado WEZENLA.

Siempre siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico cuándo deben ponerle las inyecciones y sobre las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de WEZENLA se administra
Su médico decidirá la cantidad de WEZENLA que necesita utilizar y la duración del tratamiento.

Adultos a partir de 18 años de edad
Psoriasis o artritis psoriásica
- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de WEZENLA. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de WEZENLA mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de WEZENLA cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la dosis siguiente.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad
Psoriasis
- El médico le indicará la dosis correcta para usted, incluyendo la cantidad (volumen) de WEZENLA a inyectar para dar la dosis correcta. La dosis adecuada para usted dependerá de su peso corporal en el momento en el que se da cada dosis.
- Si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de WEZENLA por kg de peso corporal.
- Si usted pesa entre 60 kg y 100 kg, la dosis recomendada es de 45 mg de WEZENLA.
- Si usted pesa más de 100 kg, la dosis recomendada es de 90 mg de WEZENLA.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas más tarde, y posteriormente cada 12 semanas.

Niños que pesen menos de 40 kg
Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, su médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada en función de su superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés). Su médico le administrará esta dosis mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, su médico calculará la siguiente dosis en función de su BSA. Recibirá esta dosis de WEZENLA 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas mediante una inyección bajo la piel («vía subcutánea»).
- En el caso de algunos pacientes, tras la primera inyección bajo la piel, WEZENLA puede administrarse cada 8 semanas o cada 4 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Niños que pesan al menos 40 kg
Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, el médico te administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de WEZENLA mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirás la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA después de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel ("por vía subcutánea").
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de WEZENLA cada 8 semanas o cada 4 semanas. Tu médico decidirá cuándo debes recibir la dosis siguiente.

Cómo se administra WEZENLA
- WEZENLA se administra mediante inyección bajo la piel ("por vía subcutánea"). Al principio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle WEZENLA.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte WEZENLA usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse WEZENLA usted mismo.
- Para las instrucciones sobre cómo inyectar WEZENLA, ver "Instrucciones de uso" al final de este prospecto.

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más WEZENLA del que debe
Si ha usado o le han administrado demasiado WEZENLA, hable enseguida con su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar WEZENLA
Si olvida una dosis, hable con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con WEZENLA
Dejar de usar WEZENLA no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.
- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza WEZENLA (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar y tragar
  - tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
  - hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos comunes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas a nivel del pulmón e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe a su médico de forma inmediata si tiene síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar WEZENLA de nuevo.

Infecciones – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.
- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel ("celulitis") es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

WEZENLA puede afectar a su capacidad para combatir infecciones. Algunas de ellas podrían llegar a ser graves y estar causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, y entre ellas se incluyen las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando WEZENLA. Éstos incluyen:
- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- tener la piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, contractura de la nuca, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. También debe comunicar a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar WEZENLA hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Desprendimiento de la piel – el aumento del enrojecimiento y el desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor ("prurito")
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, cardenales, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sentirse débil
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que es normalmente temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y con nueva ampolla de la piel pequeña, amarilla o blanca, algunas veces acompañada de fiebre (psoriasis pustular)
- Descamación de la piel (exfoliación de la piel)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- Enrojecimiento y desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Pueden desarrollarse síntomas similares como un cambio natural de los síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede producir una erupción de la piel con pequeños abultamientos de color rojo o púrpura, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- Ampollas en la piel, que pueden ser rojas y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso)
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de WEZENLA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

- Si fuera necesario, los viales individuales de WEZENLA se pueden también conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlos de la luz. Anote la fecha cuando el vial se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que un vial se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche el vial si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.
- Tras cargar la solución en una jeringa desechable, se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas entre 15 ºC y 25 °C. No volver a guardar en la nevera. Desde un punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.
- No agite los viales de WEZENLA. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el producto.

No utilice este medicamento:
- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de "CAD" o "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (vea la sección 6 "Aspecto de WEZENLA y contenido del envase").
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.
- Si el precinto está roto.

WEZENLA es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en el vial o la jeringa. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de WEZENLA
- El principio activo es ustekinumab. Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de WEZENLA y contenido del envase
WEZENLA es una solución inyectable de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. Se presenta en un envase que contiene 1 vial de 2 ml de vidrio unidosis. Cada vial contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

---

Instrucciones de uso

Al inicio del tratamiento, el profesional sanitario le ayudará con su primera inyección. Sin embargo, es posible que usted y su médico decidan que usted mismo puede inyectarse WEZENLA. En tal caso, le enseñarán la manera de inyectarse WEZENLA. Hable con su médico si tiene alguna duda sobre la administración de las inyecciones.

- No mezcle WEZENLA con otros líquidos inyectables.
- No agite los viales de WEZENLA. El medicamento puede deteriorarse si se agita con energía. No use el medicamento si se ha agitado enérgicamente.

1. Compruebe el número de viales y prepare los materiales:

Saque el(los) vial(es) de la nevera. Deje reposar el vial una media hora. Esto hará que el líquido alcance una temperatura agradable para la administración (temperatura ambiente).

Compruebe el(los) vial(es) para asegurarse que:

- el número de viales y la concentración son correctos
  - Si la dosis es de 45 mg o inferior, le entregarán un vial de WEZENLA de 45 mg.

- Si la dosis es de superior a 45 mg, le entregarán dos viales de WEZENLA de 45 mg, y tendrá que ponerse dos inyecciones. Elija dos lugares de inyección diferentes para estas inyecciones (por ejemplo, una inyección en el muslo derecho y la otra inyección en el muslo izquierdo), y administre las inyecciones una inmediatamente después de la otra. Utilice una nueva aguja y jeringa para cada inyección.

- es el medicamento correcto
- no ha pasado la fecha de caducidad
- el vial no está dañado y el precinto no está roto
- la solución contenida en el vial es de transparente a opalescente y de incolora a ligeramente amarilla
- la solución no haya cambiado de color o que no esté turbia y que no contenga ninguna partícula extraña
- la solución no esté congelada.

Los niños con psoriasis en placas que pesen menos de 60 kg necesitan una dosis inferior a 45 mg, y los niños con enfermedad de Crohn que pesen menos de 40 kg necesitan una dosis inferior a 90 mg. Asegúrese de que conoce la cantidad (volumen) adecuada que debe extraer del vial y el tipo de jeringa que necesita para la dosificación. Si no conoce la cantidad o el tipo de jeringa necesaria, póngase en contacto con su profesional sanitario para recibir más instrucciones.

Reúna todo lo que necesite y dispóngalo sobre una superficie limpia. Incluidos la jeringa, la aguja, toallitas antisépticas, un algodón o una gasa y un contenedor para desechar objetos punzo-cortantes (ver figura 1).

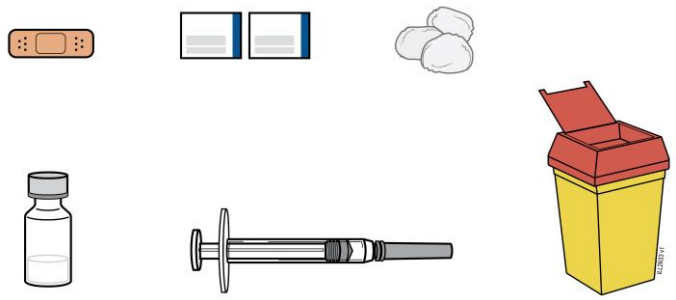


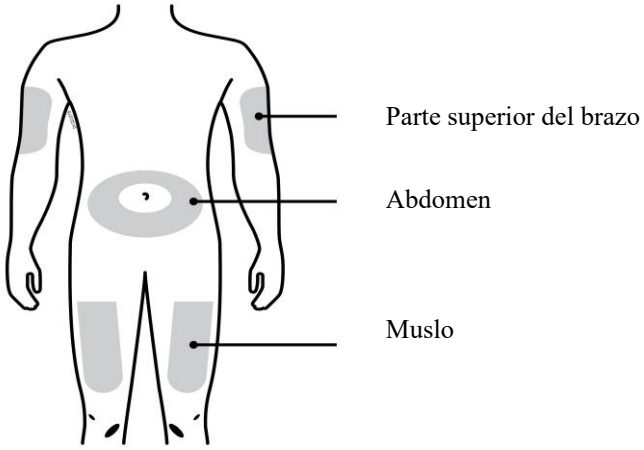
Figura 1

2. Elija y prepare el lugar de inyección:

Elija el lugar de inyección (ver figura 2).

- WEZENLA se administra mediante inyección debajo de la piel (por vía subcutánea).
- Algunos lugares apropiados para la inyección son la parte superior del muslo o la zona de la tripa (el abdomen) como mínimo a 5 cm del ombligo.
- En la medida de lo posible, no use zonas de piel que muestren signos de psoriasis.

- Si otra persona le administra la inyección, entonces él o ella pueden elegir también la parte superior del brazo como lugar de inyección.



En gris se indican los lugares recomendados para la inyección.

Figura 2

Prepare el lugar de inyección
- Lávese las manos muy bien con jabón y agua templada.
- Limpie la piel del lugar de inyección con una toallita antiséptica.
- No vuelva a tocar esta zona antes de ponerse la inyección.

3. Prepare la dosis:

- Retire la tapa que cubre la parte superior del vial (ver figura 3).

Figura 3

- No quite el tapón.
- Limpie el tapón con un algodón con alcohol.
- Coloque el vial sobre una superficie plana.
- Coja la jeringa y retire el capuchón de la aguja.
- No toque la aguja e impida que se roce con otros objetos.
- Atraviese el tapón de goma con la aguja.
- Gire el vial y la jeringa y póngalos boca abajo.
- Tire del émbolo de la jeringa para llenarla con la cantidad de líquido indicada por su médico.

- Es importante que la aguja permanezca siempre en el líquido. Esto impide que se formen burbujas de aire en la jeringa (ver figura 4).

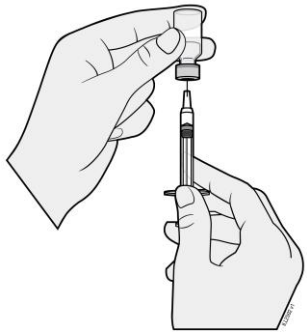


Figura 4

- Retire la aguja del vial.
- Sujete la jeringa con la aguja hacia arriba para comprobar si hay burbujas de aire en su interior.
- Si hay burbujas de aire, golpee con suavidad el lateral de la jeringa hasta que las burbujas lleguen a la parte superior (ver figura 5).

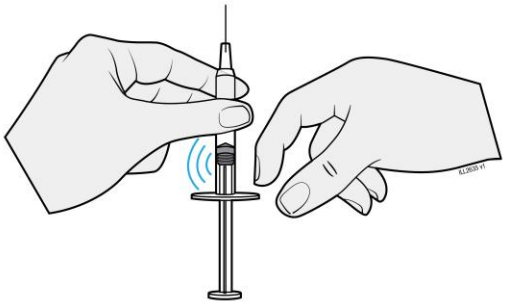


Figura 5

- Después empuje el émbolo hasta que salga todo el aire (pero nada de líquido).
- No apoye la jeringa en ningún sitio e impida que la aguja se roce con otros objetos.

4. Inyecte la dosis:

- Pellizque suavemente la piel desinfectada con los dedos pulgar e índice, sin apretar. Introduzca la aguja en el pliegue de piel con un ángulo de 45 grados.
- Empuje el émbolo con el pulgar hasta llegar al tope para inyectar todo el líquido. Hágalo de forma lenta y uniforme, manteniendo el pliegue de piel suavemente pellizcado.
- Cuando haya presionado el émbolo hasta el tope, retire la aguja y suelte el pliegue de piel.

5. Después de la inyección:

- Presione el lugar de la inyección con una toallita antiséptica durante unos segundos después de la inyección.
- Puede aparecer una pequeña cantidad de sangre o líquido en el lugar de la inyección. Esto es normal.
- Puede presionar con un algodón o una gasa el lugar de la inyección y mantenerlo durante 10 segundos.
- No frote la piel en el lugar de inyección. Puede cubrir el lugar de la inyección con una tirita, si es necesario.

6. Eliminación:

- Las jeringas y agujas utilizadas deben depositarse en un contenedor resistente a perforaciones, semejante a un contenedor para objetos punzo-cortantes. Por su seguridad y salud y por la seguridad de los demás, nunca vuelva a usar las agujas y las jeringas. Elimine su contenedor para objetos punzo-cortantes de acuerdo a su normativa local.
- Los viales vacíos, gasas con antiséptico, y otros materiales pueden ser desechados en la basura.

Prospecto: información para el paciente

WEZENLA 45 mg solución inyectable en jeringa precargada
WEZENLA 90 mg solución inyectable en jeringa precargada
ustekinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que hace uso del medicamento. Si usted es el padre o cuidador de un niño al que le administrará WEZENLA, por favor, lea atentamente esta información.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA
3. Cómo usar WEZENLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de WEZENLA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza

Qué es WEZENLA
WEZENLA contiene el principio activo “ustekinumab”, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que identifican y se unen específicamente a ciertas proteínas del cuerpo.

WEZENLA pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inmunosupresores”. Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza WEZENLA
WEZENLA se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:
- Psoriasis en placas - en adultos y niños a partir de 6 años
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos y niños de 2 años en adelante

Psoriasis en placas
La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. WEZENLA reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

WEZENLA se utiliza en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave, que no pueden utilizar ciclosporina, metotrexato o fototerapia, o donde estos tratamientos no funcionan.

WEZENLA se utiliza en niños y adolescentes a partir de 6 años de edad con psoriasis en placas de moderada a grave que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica
La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero recibirá otros medicamentos. Si no responde bien a estos medicamentos, puede ser tratado con WEZENLA para:
- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn
La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren WEZENLA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA

No use WEZENLA
- **Si es alérgico a ustekinumab** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si tiene una infección activa** que su médico piense que es importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar WEZENLA. Su médico comprobará cómo se encuentra antes de cada tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que sufra antes de cada tratamiento. También su médico le preguntará si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar WEZENLA. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves
WEZENLA puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando WEZENLA. Ver la lista completa de estos efectos adversos en “Efectos adversos graves” de la sección 4.

Antes de utilizar WEZENLA dígale a su médico:
- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a WEZENLA.** Consulte con su médico si no está seguro.
- **Si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer** – esto es porque los inmunosupresores del tipo de WEZENLA debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de tener cáncer.
- **Si usted ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección)** – el riesgo de padecer cáncer puede ser mayor.
- **Si tiene o ha tenido una infección reciente.**
- **Si tiene cualquier lesión nueva o cambio de las lesiones** dentro del área de psoriasis o sobre la piel intacta.

- **Si usted está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica** – como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta (UV)). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con WEZENLA. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades relacionadas con un sistema inmune más débil.
- **Si usted está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar las alergias** – se desconoce si WEZENLA puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de no padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Hable con su médico de inmediato si experimenta erupción cutánea roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o si van acompañadas de dolores articulares.

Ataques al corazón e ictus
En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataques al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de WEZENLA en niños menores de 6 años de edad con psoriasis, niños con enfermedad de Crohn de menos de 2 años ni en niños menores de 18 años de edad con artritis psoriásica, ya que no ha sido estudiado en estos grupos de edad.

Uso de WEZENLA con otros medicamentos, vacunas
Informe a su médico o farmacéutico:
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos.
- Si ha sido vacunado recientemente o va a recibir una vacuna. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice WEZENLA.
- Si recibió WEZENLA durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con WEZENLA antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en bebés expuestos a WEZENLA en el útero. Sin embargo, existe experiencia limitada con WEZENLA en mujeres embarazadas. Por tanto, es preferible evitar el uso de WEZENLA durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando WEZENLA y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con WEZENLA.
- WEZENLA puede pasar a través de la placenta al feto. Si recibió WEZENLA durante el embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió WEZENLA durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis)

para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe dar el pecho o utilizar WEZENLA. No haga ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

WEZENLA contiene polisorbato 80
WEZENLA contiene 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas. Informe a su médico si tiene cualquier alergia conocida.

3. Cómo usar WEZENLA

WEZENLA se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado WEZENLA.

Siempre siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico cuándo deben ponerle las inyecciones y sobre las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de WEZENLA se administra
Su médico decidirá la cantidad de WEZENLA que necesita utilizar y la duración del tratamiento.

Adultos a partir de 18 años de edad
Psoriasis o artritis psoriásica
- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de WEZENLA. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de WEZENLA mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de WEZENLA cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la dosis siguiente.

Niños y adolescentes a partir de 6 años de edad
Psoriasis
- El médico le indicará la dosis correcta para usted, incluyendo la cantidad (volumen) de WEZENLA a inyectar para dar la dosis correcta. La dosis adecuada para usted dependerá de su peso corporal en el momento en el que se da cada dosis.
- Está disponible un vial de 45 mg para los niños que necesitan recibir menos cantidad de la dosis total de 45 mg.
- Si pesa menos de 60 kg, la dosis recomendada es de 0,75 mg de WEZENLA por kg de peso corporal.
- Si usted pesa entre 60 kg y 100 kg, la dosis recomendada es de 45 mg de WEZENLA.
- Si usted pesa más de 100 kg, la dosis recomendada es de 90 mg de WEZENLA.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas más tarde, y posteriormente cada 12 semanas.

Niños que pesen menos de 40 kg
Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, su médico calculará la dosis de perfusión intravenosa recomendada en función de su superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés). El médico le administrará esta dosis mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, su médico calculará la siguiente dosis en función de su BSA. Recibirá esta dosis de WEZENLA 8 semanas después y, posteriormente, cada 12 semanas mediante una inyección bajo la piel («vía subcutánea»).
- En el caso de algunos pacientes, tras la primera inyección bajo la piel, WEZENLA puede administrarse cada 8 semanas o cada 4 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la siguiente dosis.

Niños que pesan al menos 40 kg
Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, el médico te administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de WEZENLA mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirás la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA después de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de WEZENLA cada 8 semanas o cada 4 semanas. Tu m édico decidirá cuándo debes recibir la dosis siguiente.

Cómo se administra WEZENLA
- WEZENLA se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”). Al principio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle WEZENLA.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte WEZENLA usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse WEZENLA usted mismo.
- Para las instrucciones sobre cómo inyectar WEZENLA, ver “Instrucciones de uso” al final de este prospecto.

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más WEZENLA del que debe
Si ha usado o le han administrado demasiado WEZENLA, hable enseguida con su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar WEZENLA
Si olvida una dosis, hable con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con WEZENLA
Dejar de usar WEZENLA no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.
- Las reacciones alérgicas graves (“anafilaxia”) son raras en la población que utiliza ustekinumab (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar y tragar
  - tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
  - hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos comunes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas a nivel del pulmón e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe a su médico de forma inmediata si tiene síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar WEZENLA de nuevo.

Infecciones – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.
- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel (“celulitis”) es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

WEZENLA puede afectar a su capacidad para combatir infecciones. Algunas de ellas podrían llegar a ser graves y estar causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, y entre ellas se incluyen las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando WEZENLA. Éstos incluyen:
- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- tener la piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas
- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, contractura de la nuca, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. También debe comunicar a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar WEZENLA hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Desprendimiento de la piel – el aumento del enrojecimiento y el desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor ("prurito")
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, cardenales, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sentirse débil
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara ("parálisis facial" o "parálisis de Bell"), que es normalmente temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y con nueva ampolla de la piel pequeña, amarilla o blanca, algunas veces acompañada de fiebre (psoriasis pustular)
- Descamación de la piel (exfoliación de la piel)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- Enrojecimiento y desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Pueden desarrollarse síntomas similares como un cambio natural de los síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede producir una erupción de la piel con pequeños abultamientos de color rojo o púrpura, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- Ampollas en la piel, que pueden ser rojas y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso)
- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de WEZENLA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar la jeringa precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.

- Si fuera necesario, las jeringas precargadas individuales de WEZENLA se pueden también conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la jeringa precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una jeringa se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la jeringa si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.
- No agite las jeringas precargadas de WEZENLA. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el producto.

No utilice este medicamento:
- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de "CAD" o "EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (vea la sección 6 "Aspecto de WEZENLA y contenido del envase").
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.

WEZENLA es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en la jeringa. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de WEZENLA
- El principio activo es ustekinumab. Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml o 90 mg de ustekinumab en 1 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de WEZENLA y contenido del envase
WEZENLA es una solución inyectable de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. Se presenta en un envase que contiene 1 jeringa precargada de 1 ml de vidrio unidosis. Cada jeringa precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml o 90 mg de ustekinumab en 1 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Responsable de la fabricación
Amgen Europe B.V.,
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Países Bajos

Responsable de la fabricación
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu

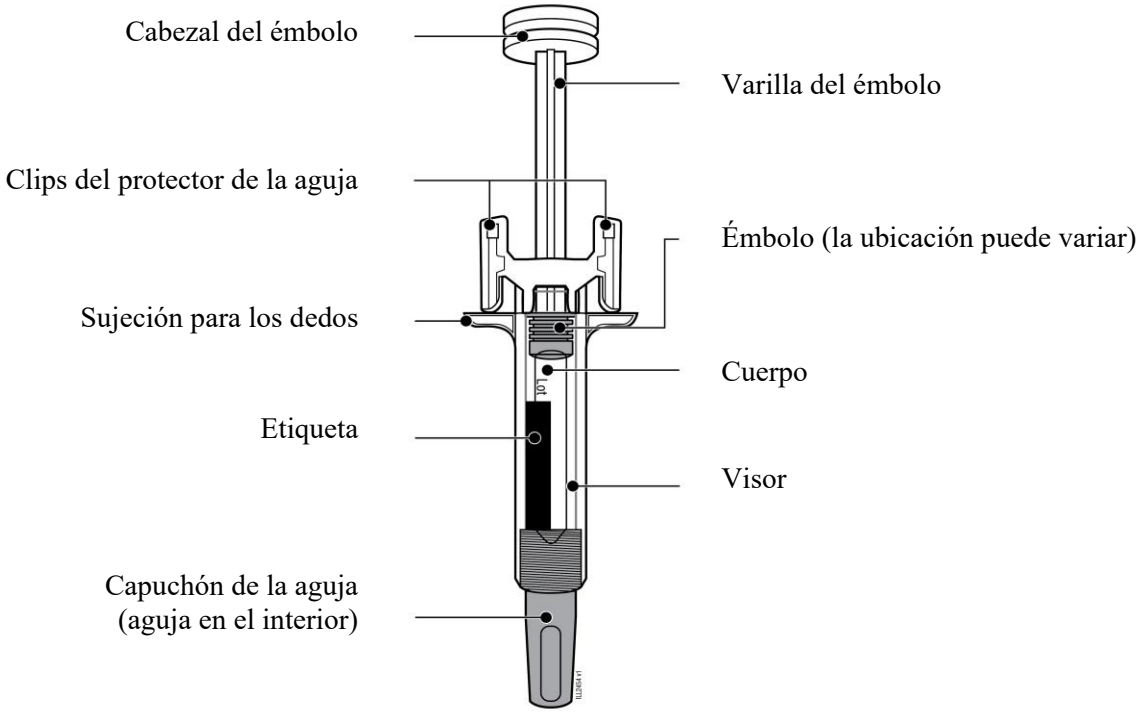
---

INSTRUCCIONES DE USO

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar WEZENLA con una jeringa precargada.

Esta jeringa precargada administra WEZENLA mediante una inyección bajo la piel (subcutánea). Consulte en el prospecto la información sobre el medicamento.

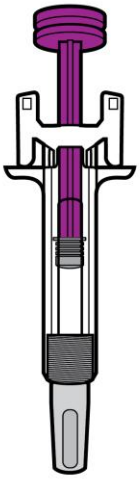
Partes de la jeringa precargada



1 Información importante que debe conocer antes de inyectar WEZENLA

Dosis:

- WEZENLA se presenta en dos dosis diferentes: 45 mg/0,5 ml y 90 mg/1,0 ml. Compruebe su prescripción para asegurarse de que tiene la dosis correcta.
- El aspecto de la jeringa precargada es diferente para cada dosis. La cantidad de medicamento en la jeringa precargada también es diferente para cada dosis.
- La dosis de 45 mg/0,5 ml tiene una cantidad más pequeña de medicamento que la dosis de 90 mg/1,0 ml. Revise las ilustraciones siguientes para comprobar qué aspecto tiene su dosis en la jeringa precargada.



45 mg/0,5 mL

90 mg/1,0 mL

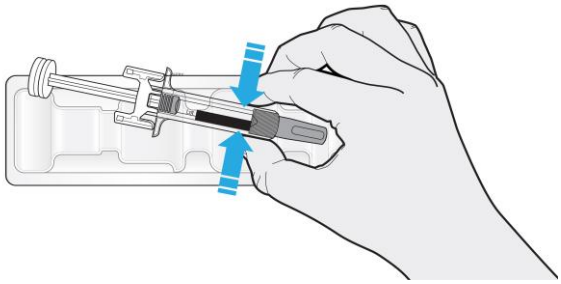
Uso de la jeringa precargada de WEZENLA:

- Es importante que no intente administrarse la inyección a menos que haya recibido formación para ello por parte de su médico o de un profesional sanitario.
- En niños de 12 años o más con psoriasis y un peso de 60 kg o más se recomienda que WEZENLA sea administrado por un progenitor o cuidador o bajo su supervisión.
- **No** utilice la jeringa precargada si la caja está dañada o si el precinto está roto.
- **No** utilice la jeringa precargada pasada la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.
- **No** agite la jeringa precargada.
- **No** quite el capuchón de la aguja de la jeringa precargada hasta que lo tenga todo listo para realizar la inyección.
- **No** utilice la jeringa precargada si se ha congelado.
- **No** utilice la jeringa precargada si se le ha caído sobre una superficie dura. Aunque no sea perceptible a simple vista, alguna parte de la jeringa podría haberse roto. Utilice una nueva jeringa precargada, si dispone de ella, y póngase en contacto con su médico o profesional sanitario.

Importante: Mantenga la jeringa precargada y el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

2 Preparación para la inyección de WEZENLA

2a Extraiga la jeringa precargada de la caja sujetándola por el cuerpo.



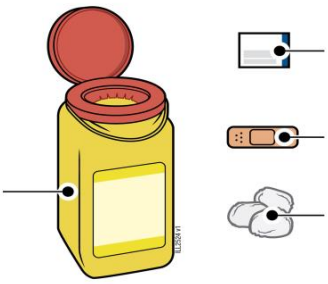
- **No** la sujete por el émbolo, por la sujeción para los dedos ni por el capuchón de la aguja.
- **No** la sujete por los clips del protector de la aguja.
- Coja el número de jeringas precargadas que necesite para su inyección.
- Vuelva a colocar en la nevera todas las jeringas precargadas que no ha utilizado.

2b Espere 30 minutos para que la jeringa precargada alcance la temperatura ambiente.

ESPERE
30
minutos

- Deje que la jeringa precargada se atempere por sí sola.
- **No** la caliente con agua caliente, en un microondas ni poniéndola bajo la luz solar directa.
- **No** agite la jeringa precargada en ningún momento.
- La inyección será menos molesta si se utiliza la jeringa precargada a temperatura ambiente.

2c Reúna los objetos necesarios para la inyección y colóquelos en una superficie limpia y bien iluminada.



Contenedor para objetos punzantes

Toallita con alcohol

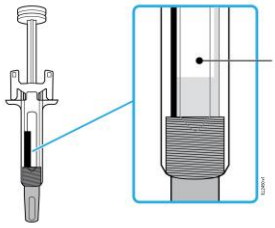
Tirita

Torunda de algodón o gasa

- Jeringa precargada de WEZENLA (temperatura ambiente)
- Contenedor para objetos punzantes
- Toallita con alcohol
- Tirita
- Torunda de algodón o gasa

3 Preparación para la inyección

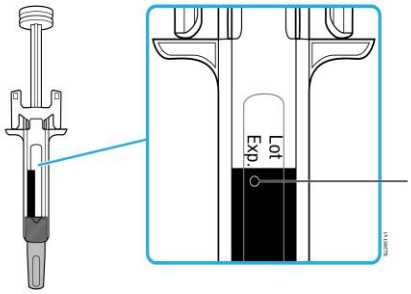
3a Inspeccione el medicamento. Debe ser una solución de transparente a opalescente y de incolora a color amarillo claro.



Medicamento

- Es normal ver burbujas de aire en la jeringa precargada.
- **No** utilice el medicamento si está congelado, turbio, descolorido o si contiene partículas extrañas flotando.

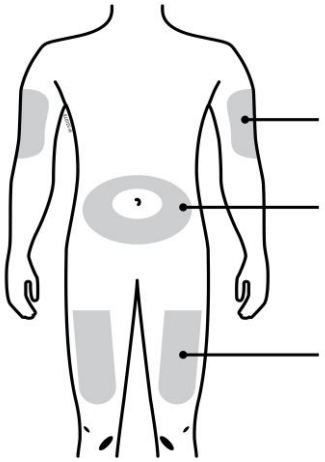
3b Compruebe la fecha de caducidad (EXP) e inspeccione la jeringa precargada.



Fecha de caducidad

- **No** la utilice si la fecha de caducidad ha pasado.
- **No** utilice la jeringa precargada si:
  - Falta el capuchón de la aguja o está suelto.
  - Tiene grietas o partes rotas.
  - Se le ha caído sobre una superficie dura.
- Asegúrese de que tiene el medicamento y la dosis correctos.

3c Inyecte en uno de estos lugares.



- Realice la inyección en el muslo o en el abdomen (excepto a menos de 5 cm del ombligo).
- Elija un sitio diferente para cada inyección.
- Otra persona le puede inyectar la inyección en el muslo, el abdomen o la cara externa de la parte superior del brazo.

Importante: Evite zonas con cicatrices, estrías y hematomas, zonas dolorosas al tacto y zonas en las que la piel esté enrojecida o endurecida. Si es posible, no utilice zonas de la piel con signos de psoriasis.

3d Lávese bien las manos con agua y jabón.

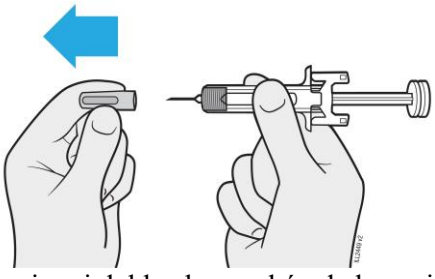
3e Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol.

- Deje que la piel se seque por sí sola.
- **No** vuelva a tocar la zona antes de la inyección.

4 Inyección de WEZENLA

4a Tire del capuchón de la aguja mientras sostiene la jeringa por el cuerpo.

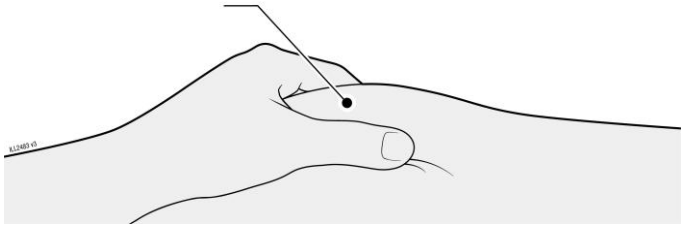
Importante: Retire el capuchón de la aguja únicamente cuando vaya a realizar la inyección (no antes de 5 minutos) para evitar que se seque el medicamento.



- **No** gire ni doble el capuchón de la aguja.
- **Nunca** vuelva a colocar capuchón de la aguja, ya que podría dañarse la aguja.
- **No** deje que la aguja entre en contacto con nada una vez que haya retirado el capuchón de la aguja.
- **No** coloque la jeringa precargada sin el capuchón sobre ninguna superficie una vez que haya retirado el capuchón de la aguja.
- **No** intente quitar las burbujas de aire. Es normal que haya burbujas de aire.
- Es normal que salga una gota de medicamento.

4b Pellizque la zona del lugar de inyección antes de la inyección.

PELLIZCAR

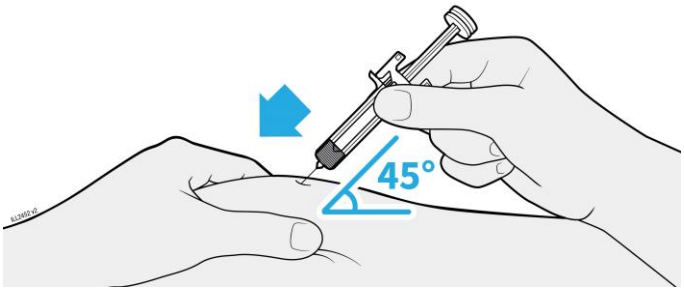


- Pellizque la piel utilizando el dedo pulgar y el índice para crear una protuberancia en la que realizar la inyección.
- Si es posible, esta protuberancia debe tener unos 5 cm de anchura.

Importante: Continúe pellizcando la piel hasta que haya finalizado la inyección.

4c Introduzca la aguja en la piel pellizcada.

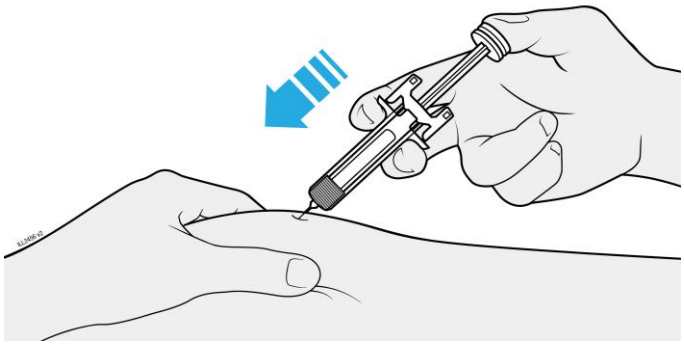
INTRODUCIR



- Introduzca la aguja en la piel pellizcada en un ángulo de 45 grados.
- **No** coloque el dedo en la varilla del émbolo al introducir la aguja, ya que podría producirse una pérdida de medicamento.

4d Presione lentamente la cabeza del émbolo hacia abajo hasta que quede completamente entre los clips del protector de la aguja.

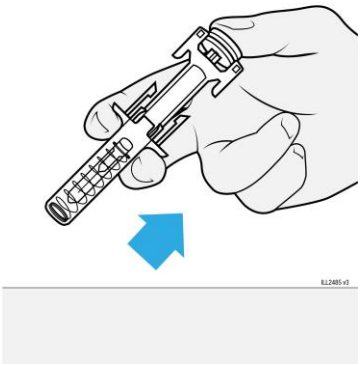
INYECTAR



- **No** tire hacia atrás de la varilla del émbolo en ningún momento.
- **No** extraiga la jeringa precargada hasta que haya administrado todo el medicamento.

4e Mantenga la presión en el cabezal del émbolo y extraiga la aguja de la piel.

RETIRAR



- Mantenga la presión en el cabezal del émbolo y retire la aguja de la piel.
- Suelte la piel una vez que haya extraído la aguja.
- Levante lentamente el pulgar de la cabeza del émbolo. De este modo, la jeringa precargada vacía se desplazará hasta que la aguja quede completamente cubierta por el protector de la aguja.

Si es necesaria una segunda inyección…

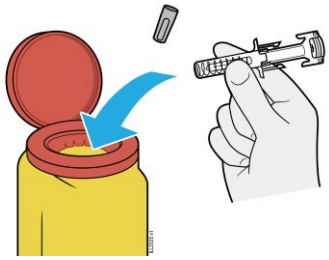
4f Repita los pasos 2a-4e si es necesario realizar una segunda inyección.

- Compruebe la dosis que le han prescrito. Si su dosis es de 90 mg le entregarán una jeringa precargada de 90 mg o bien dos jeringas precargadas de 45 mg.
  - Si le entregaron dos jeringas precargadas de 45 mg para administrarse una dosis de 90 mg, tendrá que administrarse una segunda inyección inmediatamente después de la primera.
- Repita los pasos 2a-4e para realizar la segunda inyección usando una nueva jeringa precargada. Elija un sitio diferente para la segunda inyección.

5 Fin de la inyección y eliminación de WEZENLA

Importante: Nunca vuelva a colocar el capuchón de la aguja.

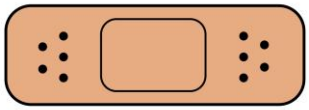
5a Deseche la jeringa precargada usada y el capuchón de la aguja en el contenedor para objetos punzantes.

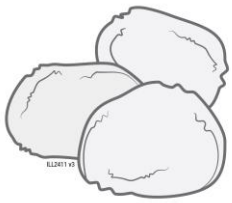


- **No** reutilice la jeringa precargada.

No tire la jeringa precargada a la basura.

5b Compruebe el lugar de la inyección.





- **No** frote el lugar de la inyección.
- Si hay sangre, presione sobre el lugar de la inyección con una torunda de algodón o una gasa. Póngase una tirita si es necesario.

Debe desechar cualquier producto no utilizado que quede en la jeringa. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

Prospecto: información para el paciente

WEZENLA 45 mg solución inyectable en pluma precargada
WEZENLA 90 mg solución inyectable en pluma precargada
ustekinumab

▼Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Este prospecto ha sido redactado para la persona que hace uso del medicamento.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA
3. Cómo usar WEZENLA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de WEZENLA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es WEZENLA y para qué se utiliza

Qué es WEZENLA
WEZENLA contiene el principio activo “ustekinumab”, un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales son proteínas que identifican y se unen específicamente a ciertas proteínas del cuerpo.

WEZENLA pertenece a un grupo de medicamentos llamados “inmunosupresores”. Estos medicamentos actúan debilitando parte del sistema inmune.

Para qué se utiliza WEZENLA
WEZENLA se utiliza para el tratamiento de las siguientes enfermedades inflamatorias:
- Psoriasis en placas - en adultos
- Artritis psoriásica - en adultos
- Enfermedad de Crohn de moderada a grave - en adultos

Psoriasis en placas
La psoriasis en placas es una enfermedad de la piel que causa inflamación afectando a la piel y las uñas. WEZENLA reduce la inflamación y otros signos de la enfermedad.

WEZENLA se utiliza en adultos con psoriasis en placas de moderada a grave que no son capaces de tolerar la fototerapia u otras terapias sistémicas o cuando estos tratamientos no funcionan.

Artritis psoriásica
La artritis psoriásica es una enfermedad inflamatoria de las articulaciones, que normalmente va acompañada de psoriasis. Si tiene artritis psoriásica activa, primero recibirá otros medicamentos. Si no responde bien a estos medicamentos, puede ser tratado con WEZENLA para:
- Reducir los signos y síntomas de su enfermedad.
- Mejorar su función física.
- Reducir el daño en sus articulaciones.

Enfermedad de Crohn
La enfermedad de Crohn es una enfermedad inflamatoria del intestino. Si padece la enfermedad de Crohn, le administrarán primero otros medicamentos. Si no responde de manera adecuada o no tolera esos medicamentos, puede que le administren WEZENLA para reducir los signos y síntomas de su enfermedad.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar WEZENLA

No use WEZENLA
- **Si es alérgico a ustekinumab** o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **Si tiene una infección activa** que su médico piense que es importante.

Si no está seguro si alguno de los puntos anteriores le concierne, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Advertencias y precauciones
Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar WEZENLA. Su médico comprobará cómo se encuentra antes de cada tratamiento. Asegúrese de informar a su médico sobre cualquier enfermedad que sufra antes de cada tratamiento. También su médico le preguntará si recientemente ha estado cerca de alguien que pudiera tener tuberculosis. Su médico le examinará y le hará un test para detección de la tuberculosis, antes de usar WEZENLA. Si su médico cree que usted está en riesgo de tuberculosis, puede darle medicamentos para tratarla.

Observe los efectos adversos graves
WEZENLA puede causar efectos adversos graves, incluyendo reacciones alérgicas e infecciones. Usted debe prestar atención a ciertos signos de enfermedad mientras esté utilizando WEZENLA. Ver la lista completa de estos efectos adversos en “Efectos adversos graves” de la sección 4.

Antes de utilizar WEZENLA dígale a su médico:
- **Si usted ha tenido alguna vez una reacción alérgica a WEZENLA.** Consulte con su médico si no está seguro.
- **Si usted alguna vez ha tenido algún tipo de cáncer** – esto es porque los inmunosupresores del tipo de WEZENLA debilitan parte del sistema inmunitario. Esto puede aumentar el riesgo de tener cáncer.
- **Si usted ha recibido tratamiento para la psoriasis con otros biológicos (un medicamento producido a partir de una fuente biológica y que suele administrarse mediante inyección)** – el riesgo de padecer cáncer puede ser mayor.
- **Si tiene o ha tenido una infección reciente.**
- **Si tiene cualquier lesión nueva o cambio de las lesiones** dentro del área de psoriasis o sobre la piel intacta.
- **Si usted está tomando cualquier otro tratamiento para la psoriasis y/o artritis psoriásica** – como cualquier otro inmunosupresor o fototerapia (cuando su cuerpo es tratado con un tipo de luz ultravioleta (UV)). Estos tratamientos pueden también debilitar parte del sistema inmunitario. No se ha estudiado el uso de estos tratamientos de manera conjunta con WEZENLA. Sin embargo, es posible que pueda aumentar la probabilidad de sufrir enfermedades relacionadas con un sistema inmune más débil.

- **Si usted está recibiendo o ha recibido alguna vez inyecciones para tratar las alergias** – se desconoce si WEZENLA puede afectar a estos tratamientos.
- **Si usted tiene 65 años o más** – usted tiene más probabilidades de adquirir infecciones.

Si no está seguro de no padecer alguno de estos trastornos, hable con su médico o farmacéutico antes de usar WEZENLA.

Algunos pacientes han experimentado reacciones similares al lupus durante el tratamiento con ustekinumab, incluido lupus cutáneo o síndrome tipo lupus. Hable con su médico de inmediato si experimenta erupción cutánea roja, elevada y escamosa, a veces con un borde más oscuro, en zonas de la piel expuestas al sol o si van acompañadas de dolores articulares.

Ataques al corazón e ictus
En un estudio realizado en pacientes con psoriasis tratados con ustekinumab se han observado ataques al corazón e ictus. Su médico comprobará periódicamente sus factores de riesgo de enfermedad cardíaca e ictus para garantizar que se tratan adecuadamente. Busque atención médica de inmediato si presenta dolor torácico, debilidad o sensación anormal en un lado del cuerpo, parálisis facial o anomalías en el habla o la vista.

Niños y adolescentes
No se recomienda el uso de WEZENLA en pluma precargada en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con psoriasis, o enfermedad de Crohn, ya que no ha sido estudiado en este grupo de edad. Para niños a partir de 6 años y adolescentes con psoriasis debe utilizarse en su lugar la jeringa precargada o el vial. Para los niños de 2 años en adelante con enfermedad de Crohn debe utilizarse en su lugar la solución para perfusión, el vial o la jeringa precargada.

No se recomienda el uso de WEZENLA en niños y adolescentes menores de 18 años de edad con artritis psoriásica o niños con enfermedad de Crohn de menos de 2 años de edad, ya que no se ha estudiado en estos grupos de edad.

Uso de WEZENLA con otros medicamentos, vacunas
Informe a su médico o farmacéutico:
- Si está utilizando, ha utilizado recientemente o puede utilizar otros medicamentos.
- Si ha sido vacunado recientemente o va a recibir una vacuna. No se deben administrar determinados tipos de vacunas (vacunas vivas) mientras se utilice WEZENLA.
- Si recibió WEZENLA durante el embarazo, informe al médico de su lactante sobre su tratamiento con WEZENLA antes de que el lactante reciba cualquier vacuna, incluidas las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis). No se recomiendan las vacunas vivas para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.

Embarazo y lactancia
- Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
- No se ha observado un mayor riesgo de defectos de nacimiento en bebés expuestos a WEZENLA en el útero. Sin embargo, existe experiencia limitada con WEZENLA en mujeres embarazadas. Por tanto, es preferible evitar el uso de WEZENLA durante el embarazo.
- Si es una mujer en edad fértil, se le recomienda que evite quedarse embarazada y use medidas anticonceptivas adecuadas mientras esté utilizando WEZENLA y durante al menos 15 semanas tras el último tratamiento con WEZENLA.
- WEZENLA puede pasar a través de la placenta al feto. Si recibió WEZENLA durante el embarazo, su lactante podría tener un mayor riesgo de contraer una infección.
- Es importante que informe a los médicos de su lactante y a otros profesionales de la salud si recibió WEZENLA durante su embarazo antes de que el lactante reciba cualquier vacuna. No se recomiendan las vacunas vivas, como la vacuna BCG (utilizada para prevenir la tuberculosis)

para su lactante en los primeros doce meses después del nacimiento si usted recibió WEZENLA durante el embarazo, a menos que el médico de su lactante recomiende lo contrario.
- Ustekinumab puede excretarse en la leche materna en cantidades muy pequeñas. Informe a su médico si está dando el pecho o tiene previsto hacerlo. Usted y su médico decidirán si debe dar el pecho o utilizar WEZENLA. No haga ambas cosas a la vez.

Conducción y uso de máquinas
La influencia de WEZENLA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

WEZENLA contiene polisorbato 80
WEZENLA contiene 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) o 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) de polisorbato 80 (E 433) en cada unidad de dosificación, equivalente a 0,04 mg/ml. Los polisorbatos pueden causar reacciones alérgicas.

3. Cómo usar WEZENLA

WEZENLA se debe utilizar bajo la guía y supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento de las afecciones para las que está indicado WEZENLA.

Siempre siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, pregunte a su médico. Pregunte a su médico cuándo deben ponerle las inyecciones y sobre las consultas de seguimiento.

Qué cantidad de WEZENLA se administra
Su médico decidirá la cantidad de WEZENLA que necesita utilizar y la duración del tratamiento.

Adultos a partir de 18 años de edad
Psoriasis o artritis psoriásica
- La dosis recomendada de inicio es de 45 mg de WEZENLA. Los pacientes que pesen más de 100 kilogramos (kg) pueden empezar con una dosis de 90 mg en lugar de 45 mg.
- Tras la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis 4 semanas después y posteriormente, cada 12 semanas. Las dosis siguientes, normalmente son las mismas que la dosis de inicio.

Enfermedad de Crohn
- Durante el tratamiento, el médico le administrará la primera dosis de aproximadamente 6 mg/kg de WEZENLA mediante goteo en una vena del brazo (perfusión intravenosa). Después de la dosis inicial, recibirá la siguiente dosis de 90 mg de WEZENLA al cabo de 8 semanas y, a partir de entonces, cada 12 semanas, mediante una inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”).
- En algunos pacientes, después de la primera inyección bajo la piel, se administrarán 90 mg de WEZENLA cada 8 semanas. Su médico decidirá cuándo debe recibir la dosis siguiente.

Cómo se administra WEZENLA
- WEZENLA se administra mediante inyección bajo la piel (“por vía subcutánea”). Al principio de su tratamiento, el personal médico o de enfermería pueden inyectarle WEZENLA.
- Sin embargo, usted y su médico pueden decidir que se inyecte WEZENLA usted mismo. En ese caso, será entrenado en cómo inyectarse WEZENLA usted mismo.
- Para las instrucciones sobre cómo inyectar WEZENLA, ver “Instrucciones de uso” al final de este prospecto.

Consulte con su médico si tiene cualquier pregunta sobre cómo autoinyectarse.

Si usa más WEZENLA del que debe
Si ha usado o le han administrado demasiado WEZENLA, hable enseguida con su médico o farmacéutico. Lleve siempre consigo la caja del medicamento, aunque esté vacía.

Si olvidó usar WEZENLA
Si olvida una dosis, hable con su médico o farmacéutico. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con WEZENLA
Dejar de usar WEZENLA no es peligroso. Sin embargo, si usted lo interrumpe, sus síntomas pueden volver a aparecer.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos graves
Algunos pacientes podrían tener efectos adversos graves que pueden necesitar tratamiento urgente.

Reacciones alérgicas – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte con su médico o consiga ayuda médica de urgencia inmediatamente si nota cualquiera de los siguientes signos.
- Las reacciones alérgicas graves ("anafilaxia") son raras en la población que utiliza ustekinumab (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas). Los signos incluyen:
  - dificultad para respirar y tragar
  - tensión arterial baja, que puede causar mareos o ligeros dolores de cabeza
  - hinchazón de la cara, labios, boca o garganta.
- Los signos comunes de una reacción alérgica incluyen erupción cutánea y urticaria (éstos pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

En casos raros, se han notificado reacciones alérgicas a nivel del pulmón e inflamación del pulmón en pacientes tratados con ustekinumab. Informe a su médico de forma inmediata si tiene síntomas como tos, dificultad para respirar y fiebre.

Si tiene una reacción alérgica grave, su médico puede decidir que usted no debe utilizar WEZENLA de nuevo.

Infecciones – éstas pueden necesitar tratamiento urgente. Contacte inmediatamente con su médico si nota cualquiera de estos signos.
- Las infecciones de nariz o garganta y el resfriado común son frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)
- Las infecciones del pecho son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- La inflamación de los tejidos situados bajo la piel ("celulitis") es poco frecuente (puede afectar hasta 1 de cada 100 personas)
- Los herpes (un tipo de erupción dolorosa con ampollas) son poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

WEZENLA puede afectar a su capacidad para combatir infecciones. Algunas de ellas podrían llegar a ser graves y estar causadas por virus, hongos, bacterias (incluida la tuberculosis) o parásitos, y entre ellas se incluyen las infecciones que se producen principalmente en personas con un sistema inmunitario debilitado (infecciones oportunistas). Se han notificado infecciones oportunistas del cerebro (encefalitis, meningitis), los pulmones y los ojos en pacientes que reciben tratamiento con ustekinumab.

Debe vigilar los signos de infección mientras esté usando WEZENLA. Éstos incluyen:
- fiebre, síntomas gripales, sudores nocturnos, pérdida de peso
- sensación de cansancio o dificultad para respirar; tos que no desaparece
- tener la piel caliente, enrojecida y dolorosa o tener una erupción dolorosa de la piel con ampollas

- escozor al orinar
- diarrea
- deterioro visual o pérdida de la visión
- cefalea, contractura de la nuca, fotosensibilidad, náuseas o confusión.

Comuníquese con su médico inmediatamente si usted nota cualquiera de estos signos de infección, ya que pueden ser signos de infecciones como las infecciones del pecho, infecciones de la piel, herpes o infecciones oportunistas que podrían tener complicaciones graves. También debe comunicar a su médico si tiene cualquier tipo de infección que no desaparezca o reaparezca. Su médico puede decidir que usted no debe usar WEZENLA hasta que la infección desaparezca. También contacte con su médico si tiene algún corte abierto o úlcera que pueda infectarse.

Desprendimiento de la piel – el aumento del enrojecimiento y el desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo pueden ser síntomas de psoriasis eritrodérmica o dermatitis exfoliativa, que son trastornos graves de la piel. Si nota alguno de estos síntomas, debe comunicárselo a su médico inmediatamente.

Otros efectos adversos

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- Diarrea
- Náuseas
- Vómitos
- Sensación de cansancio
- Sensación de mareo
- Dolor de cabeza
- Picor (“prurito”)
- Dolor de espalda, muscular o articular
- Dolor de garganta
- Enrojecimiento y dolor en el lugar de inyección
- Sinusitis

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):
- Infecciones dentales
- Infecciones vaginales por levaduras
- Depresión
- Taponamiento o congestión nasal
- Hemorragia, cardenales, endurecimiento, hinchazón y picor en el lugar de la inyección
- Sentirse débil
- Párpado caído y hundimiento de los músculos de un lado de la cara (“parálisis facial” o “parálisis de Bell”), que es normalmente temporal
- Un cambio en la psoriasis con enrojecimiento y con nueva ampolla de la piel pequeña, amarilla o blanca, algunas veces acompañada de fiebre (psoriasis pustular)
- Descamación de la piel (exfoliación de la piel)
- Acné

Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1 000 personas):
- Enrojecimiento y desprendimiento de la piel en una superficie amplia del cuerpo, que puede producir picor o dolor (dermatitis exfoliativa). Pueden desarrollarse síntomas similares como un cambio natural de los síntomas de la psoriasis (psoriasis eritrodérmica)
- Inflamación de pequeños vasos sanguíneos, que puede producir una erupción de la piel con pequeños abultamientos de color rojo o púrpura, fiebre o dolor articular (vasculitis)

Efectos adversos muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10 000 personas):
- Ampollas en la piel, que pueden ser rojas y producir picor y dolor (penfigoide ampolloso)

- Lupus cutáneo o síndrome tipo lupus (erupción cutánea roja, elevada y escamosa en zonas de la piel expuestas al sol, posiblemente acompañado de dolores articulares).

Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de WEZENLA

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar.
- Conservar la pluma precargada en el embalaje exterior para protegerla de la luz.
- Si fuera necesario, las plumas precargadas individuales de WEZENLA se pueden también conservar a temperatura ambiente hasta 30 °C durante como máximo un único periodo de tiempo de hasta 30 días en su caja original con el fin de protegerlas de la luz. Anote la fecha cuando la pluma precargada se retira por primera vez de la nevera y la fecha cuando se tiene que desechar. La fecha de desecho no debe exceder la fecha de caducidad original impresa en la caja. Una vez que una pluma precargada se ha conservado a temperatura ambiente (hasta como máximo 30 °C), no se debe guardar de nuevo en la nevera. Deseche la pluma precargada si no se utiliza dentro de los 30 días de conservación a temperatura ambiente o a partir de la fecha de caducidad original, lo que ocurra antes.
- No agite las plumas precargadas de WEZENLA. La agitación enérgica prolongada puede deteriorar el producto.

No utilice este medicamento:
- Después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de “CAD” o “EXP”. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.
- Si el líquido cambia de color, está turbio o presenta partículas extrañas flotando en él (vea la sección 6 “Aspecto de WEZENLA y contenido del envase”).
- Si sabe o cree que ha estado expuesto a temperaturas extremas (como un calentamiento o una congelación accidental).
- Si el producto se ha agitado enérgicamente.

WEZENLA es para un único uso. Debe tirar el producto sin usar que quede en la pluma precargada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de WEZENLA
- El principio activo es ustekinumab. Cada pluma precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml o 90 mg de ustekinumab en 1 ml.
- Los demás componentes son L-histidina, clorhidrato de L-histidina monohidratado, polisorbato 80 (E 433), sacarosa y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de WEZENLA y contenido del envase
WEZENLA es una solución inyectable de transparente a opalescente, entre incolora y de color amarillo claro. Se presenta en un envase que contiene 1 pluma precargada de 1 ml de vidrio unidosis. Cada pluma precargada contiene 45 mg de ustekinumab en 0,5 ml o 90 mg de ustekinumab en 1 ml de solución inyectable.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Titular de la autorización de comercialización
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanda

Responsable de la fabricación
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

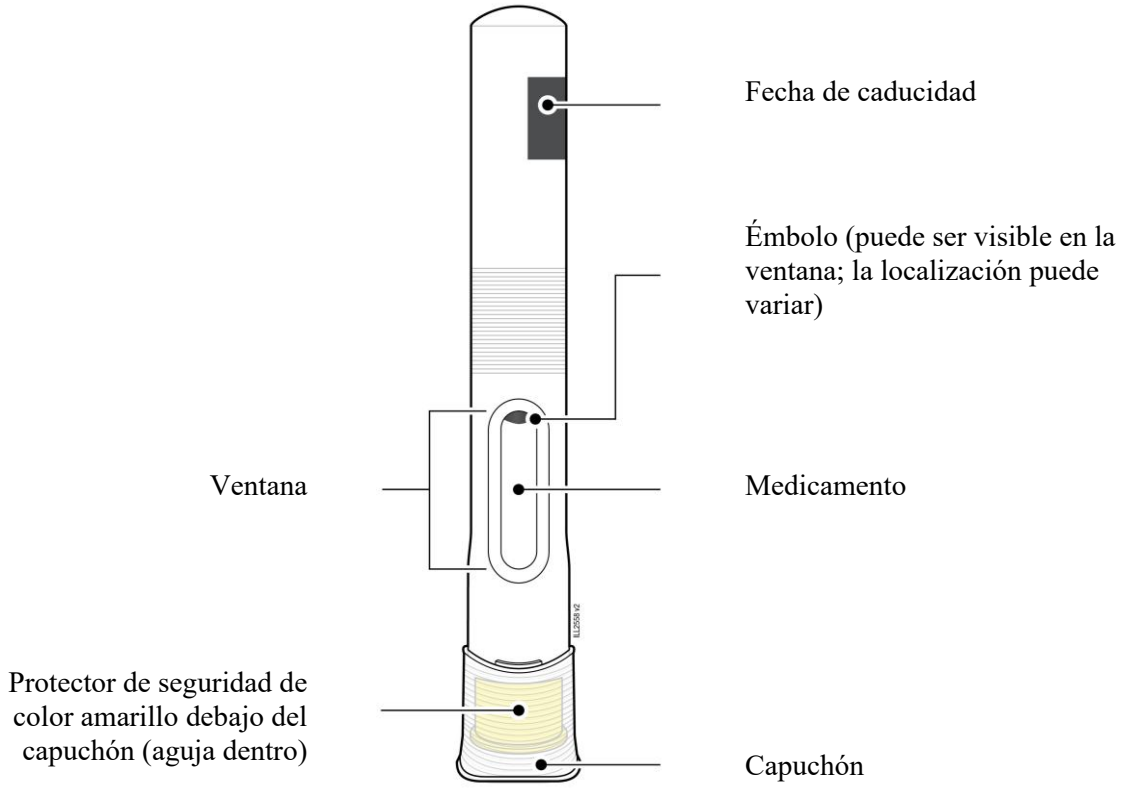
Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu.

INSTRUCCIONES DE USO

Estas Instrucciones de uso contienen información sobre cómo inyectar WEZENLA con una pluma precargada (ConfiPen).
Esta pluma precargada administra WEZENLA mediante una inyección bajo la piel (subcutánea). Consulte en el prospecto la información sobre el medicamento.

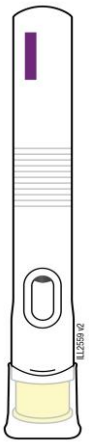
Partes de la pluma precargada



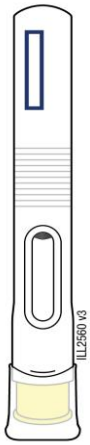
Información importante que debe conocer antes de inyectar WEZENLA

Dosis:

- WEZENLA se presenta en dos dosis diferentes: 45 mg/0,5 ml y 90 mg/1,0 ml. Compruebe su prescripción para asegurarse de que tiene la dosis correcta.
- El color de la etiqueta y el tamaño de la ventana de la pluma precargada son diferentes para cada dosis. La cantidad de medicamento en la pluma precargada también es diferente para cada dosis.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

Importante:

- Si su dosis es de 90 mg, le entregarán una pluma precargada de 90 mg o bien dos plumas precargadas de 45 mg.
  - Si le entregaron dos plumas precargadas de 45 mg para administrarse una dosis de 90 mg, tendrá que administrarse una segunda inyección inmediatamente después de la primera.
  - Repita los pasos 1-14 para realizar la segunda inyección usando una nueva pluma precargada.
  - Elija un sitio diferente para la segunda inyección.

Uso de la pluma precargada de WEZENLA:

- Es importante que usted o su cuidador no intenten administrar la inyección a menos que hayan recibido formación para ello por parte de su médico o de un profesional sanitario.
- **No** utilice la pluma precargada si la caja está dañada o el precinto está roto.
- **No** utilice la pluma precargada pasada la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta.
- **No** agite la pluma precargada.
- **No** quite el capuchón de la pluma precargada hasta que lo tenga todo listo para realizar la inyección.
- **No** utilice la pluma precargada si se ha congelado.
- **No** utilice la pluma precargada si se le ha caído sobre una superficie dura. Aunque no sea perceptible a simple vista, alguna parte de la pluma precargada podría haberse roto. Utilice una nueva pluma precargada, si dispone de ella, y póngase en contacto con su médico o profesional sanitario.

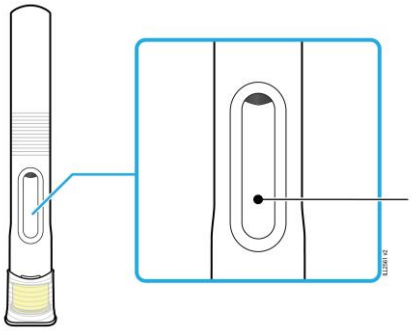
Importante: Mantenga la pluma precargada y el contenedor para objetos punzantes fuera de la vista y del alcance de los niños.

Preparación para la inyección de WEZENLA

1 Espere 30 minutos para que la pluma precargada alcance la temperatura ambiente.

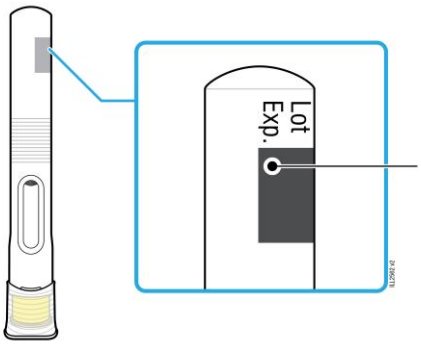
ESPERE
30
minutos

- Coja de la nevera el número de plumas precargadas que necesite para su inyección.
- Deje que la pluma precargada se atempere por sí sola.
- **No** caliente la pluma precargada con agua caliente, en un microondas ni poniéndola bajo la luz solar directa.
- **No** vuelva a introducir la pluma precargada en la nevera una vez que esta haya alcanzado la temperatura ambiente.
- **No** agite la pluma precargada en ningún momento.
- La inyección será menos molesta y se garantizará la administración de la dosis completa si se utiliza la pluma precargada a temperatura ambiente.



2 Inspeccione el medicamento. Debe ser una solución de transparente a opalescente y de incolora a color amarillo claro.

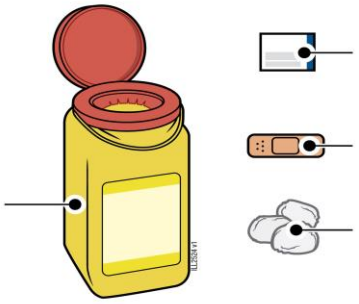
- Es normal ver burbujas de aire.
- **No** utilice WEZENLA si el medicamento está congelado, turbio, descolorido o si contiene partículas extrañas flotando.



3 Compruebe la fecha de caducidad (EXP) e inspeccione la pluma precargada por si presenta daños.

- **No** utilice la pluma precargada si la fecha de caducidad ha pasado.
- **No** utilice la pluma precargada si:
  - falta el capuchón o está suelto,
  - tiene grietas o partes rotas, o
  - se le ha caído sobre una superficie dura.
- Asegúrese de que tiene el medicamento y la dosis correctos.

Preparación para la inyección de WEZENLA



Contenedor para objetos punzantes

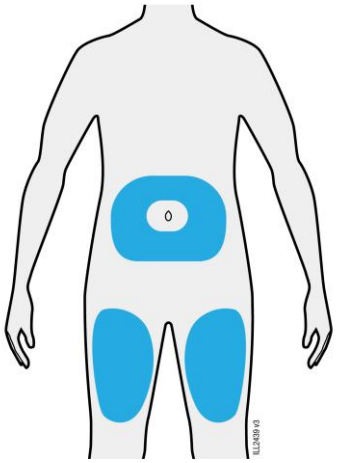
Toallita con alcohol

Tirita

Torunda de algodón o gasa

4 Reúna los siguientes objetos necesarios para la inyección y colóquelos sobre una superficie plana, limpia y bien iluminada:

- pluma precargada de WEZENLA (temperatura ambiente),
- contenedor para objetos punzantes,
- toallita con alcohol,
- tirita, y
- torunda de algodón o gasa.



Abdomen

Muslo

5 Seleccione uno de estos lugares de inyección.

- Elija entre la cara frontal del muslo o el abdomen (excepto a menos de 5 cm del ombligo).
- Otra persona le puede inyectar la inyección en el muslo o el abdomen.

Importante: Evite zonas con cicatrices, estrías y hematomas, zonas dolorosas al tacto y zonas en las que la piel esté enrojecida o endurecida. Si es posible, no utilice zonas de la piel con signos de psoriasis.

6 **Lávese bien las manos con agua y jabón.**

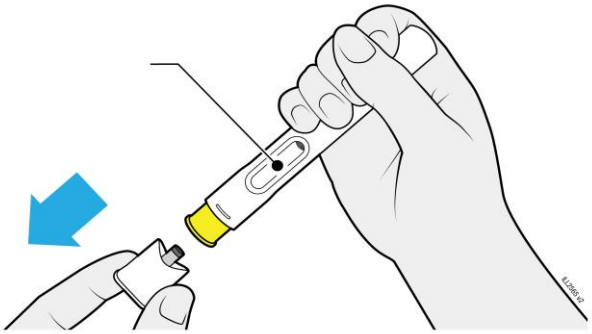
7 **Limpie la zona de inyección con una toallita con alcohol.**

- Deje que la piel se seque por sí sola.
- **No** vuelva a tocar esta zona antes de la inyección.

Inyección de WEZENLA

Importante: Retire el capuchón solo cuando esté preparado para la inyección (en los 5 minutos previos), ya que el medicamento puede secarse. **No** vuelva a colocar el capuchón.

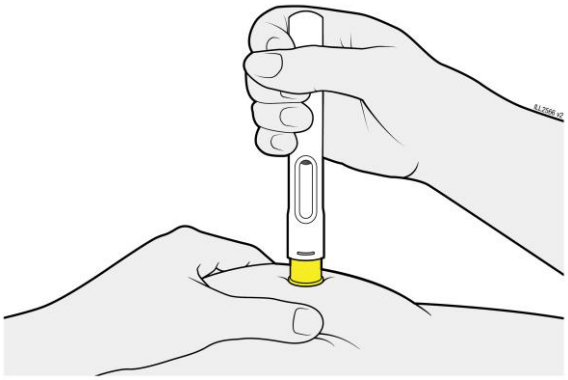
La ventana debe estar visible



8 **Sujete la pluma precargada de manera que pueda ver la ventana. Tire con fuerza para quitar el capuchón. Girar el capuchón puede ayudar para quitarlo.**

- **No** vuelva a poner el capuchón, ya que esto podría dañar la aguja.
- Es normal ver una gota de medicamento al final de la aguja o en el protector de seguridad amarillo.

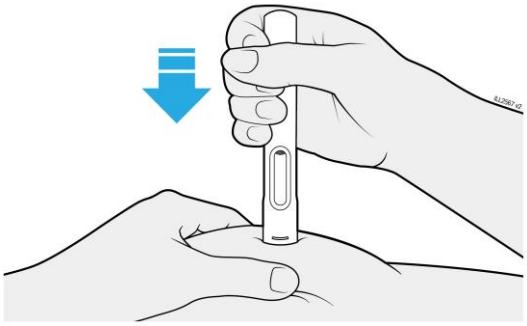
Importante: No toque ni presione el protector de seguridad de color amarillo. No ponga el dedo dentro del protector de seguridad de color amarillo.



9 **Pellizque la piel para crear una superficie firme en el sitio de inyección.**
Coloque el protector de seguridad de color amarillo recto sobre la piel pellizcada.

- Mantenga la piel **pellizcada** hasta que finalice la inyección.
- Asegúrese de que puede ver la ventana.
- Asegúrese de que la pluma precargada está colocada recta sobre el sitio de inyección (con un ángulo de 90 grados).

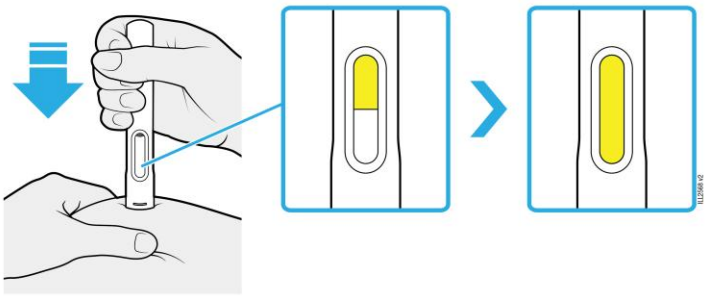
EMPUJE Y MANTENGA LA PRESIÓN
hacia abajo para comenzar la inyección



10 Empuje con firmeza la pluma precargada hasta que el protector de seguridad de color amarillo deje de moverse.
Sujete la pluma precargada sin levantarla.

- La aguja se introducirá automáticamente y la inyección comenzará.
- Es posible que oiga o note un clic.
- Mantenga la pluma precargada recta y firme sobre la piel.

OBSERVE
la ventana se volverá completamente amarilla



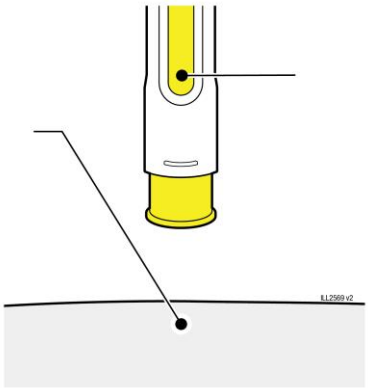
11 Siga empujando la pluma precargada contra la piel. Espere a que la ventana se vuelva completamente amarilla.

- La inyección puede tardar unos **15** segundos en completarse. Es posible que oiga o note un clic.
- Después de que la ventana se vuelva completamente amarilla, levante la pluma precargada de la piel.

Comprobación del lugar de la inyección y eliminación de la pluma precargada

CONFIRME

El medicamento no ha goteado (no pasa nada si hay una gota pequeña)

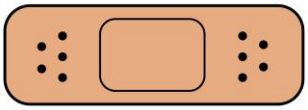


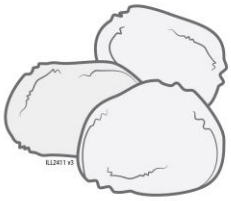
La ventana está completamente amarilla

12 Confirme que se ha inyectado la dosis completa del medicamento.

- **No** toque el protector de seguridad de color amarillo.
- No pasa nada si ve una cantidad de líquido pequeña en el lugar de la inyección.

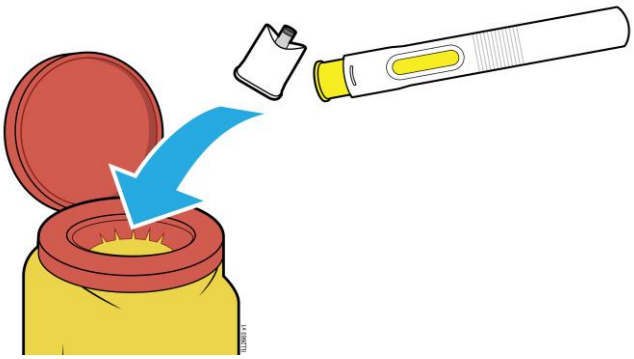
Importante: Si la ventana no ha cambiado completamente a amarillo, parece que sigue saliendo medicamento o ve varias gotas de medicamento, no se ha inyectado una dosis completa. Llame inmediatamente a su profesional sanitario.





13 Compruebe el lugar de la inyección.

- **No** frote el lugar de la inyección.
- Si hay sangre, presione sobre el lugar de la inyección con una torunda de algodón o una gasa.
- Póngase una tirita si es necesario.



14 Deposite la pluma precargada usada y el capuchón en el contenedor para desechar objetos punzantes.

Importante: No tire la pluma precargada a la basura.

- **No** reutilice la pluma precargada.
- **No** toque el protector de seguridad de color amarillo.

Debe desechar cualquier producto no utilizado que quede en la pluma precargada. Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.