

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eksunbi, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej jajników chomika chińskiego (CHO) z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, a jego pH wynosi $6,0 \pm 0,3$. Osmolalność roztworu wynosi 290 ± 30 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Choroba Crohna

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Eksunbi jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Eksunbi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest przeznaczony do stosowania zgodnie z zaleceniami i pod nadzorem lekarzy posiadających doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego. Produkt leczniczy Eksunbi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, należy stosować wyłącznie w celu podania dożyłnej dawki rozpoczynającej leczenie.

Dawkowanie

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Tabela 1 Początkowe dożylnie dawkowanie produktu leczniczego Eksunbi

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

^a około 6 mg/kg

Pierwszą dawkę podskórną należy podać w ósmym tygodniu po dawce dożylniej. Informacje na temat dalszego schematu dawkowania podskórnego znajdują się w punkcie 4.2 CHPL produktu leczniczego Eksunbi roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eksunbi 130 mg jest przeznaczony wyłącznie do stosowania dożylnego. Należy go podawać przez co najmniej godzinę. Instrukcje dotyczące rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

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

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

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

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

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

Nowotwory złośliwe

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

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

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

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

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

Reakcje związane z infuzją

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

Oddechowe

Po wprowadzeniu ustekinumabu do obrotu zgłaszano przypadki alergicznego zapalenia pęcherzyków płucnych, eozynofilowego zapalenia płuc i niezakaźnego organizującego się zapalenia płuc. Do

objawów klinicznych należały: kaszel, duszność i nacieki śródmiąższowe po podaniu jednej do trzech dawek. Ciężkie zdarzenia obejmowały niewydolność oddechową i długotrwałą hospitalizację. Stwierdzano poprawę po odstawieniu ustekinumabu, a także, w niektórych przypadkach, po podaniu kortykosteroidów. W przypadku wykluczenia zakażenia i potwierdzenia rozpoznania należy zaprzestać stosowania ustekinumabu i wdrożyć odpowiednie leczenie (patrz punkt 4.8).

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] jednocześnie z ustekinumabem. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną. Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia ustekinumabem powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

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

Pacjenci leczeni ustekinumabem mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie ustekinumabem nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwteżcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

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

Immunoterapia

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

Cieężkie zmiany skórne

Zgłaszano przypadki złuszczonego zapalenia skóry u pacjentów z łuszczycą po zastosowaniu leczenia ustekinumabem (patrz punkt 4.8). U pacjentów z łuszczycą plackowatą, jako element

naturalnego przebiegu choroby, może rozwinąć się łuszczyca erytrodermalna z objawami, które nie różnią się klinicznie od złuszczonego zapalenia skóry. Podczas obserwacji pacjenta z łuszczyką lekarz powinien zwracać szczególną uwagę na objawy łuszczyki erytrodermalnej lub złuszczonego zapalenia skóry. W razie wystąpienia tych objawów należy wdrożyć odpowiednie leczenie. Należy przerwać podawanie ustekinumabu, jeśli podejrzewa się reakcję polekową.

Choroby związane z toczniem

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Zawartość sodu

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

Polisorbat 80

Ustekinumab zawiera 10,4 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,40 mg/ml. Polisorбаты mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z ustekinumabem.

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

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczykę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczykowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki

anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania ustekinumabu w czasie ciąży.

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2 Lista działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania: działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często: zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenie jamy nosowo-gardłowej, zapalenie zatok Niezbyt często: zapalenie tkanki łącznej, zakażenia zębów, półpasiec, zakażenie dolnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, grzybicze zakażenie sromu i pochwy
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często: reakcje nadwrażliwości (w tym wysypka, pokrzywka) Rzadko: ciężkie reakcje nadwrażliwości (w tym reakcja anafilaktyczna, obrzęk naczynioruchowy)
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często: depresja

Zaburzenia układu nerwowego	Często: zawroty głowy, bóle głowy Niezbyst często: porażenie nerwu twarzowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często: ból jamy ustnej i gardła Niezbyst często: przekrwienie jamy nosowej Rzadko: alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, eozynofilowe zapalenie płuc Bardzo rzadko: organizujące się zapalenie płuc*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często: biegunka, nudności, wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często: świąd Niezbyst często: łuszczyca krostkowa, złuszczenie skóry, trądzik Rzadko: złuszczone zapalenie skóry, zapalenie naczyń wywołane nadwrażliwością Bardzo rzadko: pemfigoid pęcherzowy, skórny toczeń rumieniowaty
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często: ból pleców, ból mięśni, ból stawów Bardzo rzadko: zespół toczniopodobny
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często: uczucie zmęczenia, rumień w miejscu wstrzyknięcia, ból w miejscu wstrzyknięcia Niezbyst często: odczyny w miejscu wstrzyknięcia (m.in.: krwawienie, krwiak, stwardnienie, obrzęk i świąd), astenia

* Patrz punkt 4.4 Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

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

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

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

Nowotwory złośliwe

W kontrolowanych placebo okresach badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego częstość występowania

nowotworów złośliwych, z wyjątkiem raka skóry niebędącego czerniakiem, wynosiła 0,11 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów otrzymujących ustekinumab (1 przypadek w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,23 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (1 przypadek w grupie 434 pacjento-lat obserwacji). Częstość występowania raka skóry niebędącego czerniakiem wynosiła 0,43 w przeliczeniu na 100 pacjento-lat obserwacji w przypadku pacjentów przyjmujących ustekinumab (4 przypadki w grupie 929 pacjento-lat obserwacji) w porównaniu z 0,46 w przypadku pacjentów przyjmujących placebo (2 przypadki w grupie 433 pacjento-lat obserwacji).

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

Reakcje nadwrażliwości i reakcje związane z infuzją

W badaniach dożylniej indukcji leczenia choroby Crohna i wrzodziejącego zapalenia jelita grubego nie stwierdzono przypadków anafilaksji ani innych ciężkich reakcji związanych z infuzją po podaniu pojedynczej dawki dożylniej. W tych badaniach 2,2% z 785 pacjentów otrzymujących placebo i 1,9% z 790 pacjentów leczonych zalecaną dawką ustekinumabu zgłaszało zdarzenia niepożądane występujące podczas lub w ciągu godziny od infuzji. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano ciężkie reakcje związane z infuzją, w tym reakcje anafilaktyczne na infuzję (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1 κ , które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23. Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12R β 1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego. Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12R β 1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4⁺ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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

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

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

Immunizacja

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

Skuteczność kliniczna

Choroba Crohna

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, wielośrodkowych badaniach klinicznych z kontrolą placebo u osób dorosłych z umiarkowaną do ciężkiej czynną chorobą Crohna (z indeksem CDAI [ang. *Crohn's*

Disease Activity Index] wynoszącym ≥ 220 i ≤ 450). Program rozwoju klinicznego składał się z dwóch 8-tygodniowych badań dożylną indukcji leczenia (UNITI-1 i UNITI-2), a następnie 44-tygodniowego randomizowanego badania leczenia podtrzymującego dawkami podskórnymi (IM-UNITI), łącznie 52 tygodnie terapii.

Badania indukcji obejmowały 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6. tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz Tabela 1, punkt 4.2), lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

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

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

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

Tabela 3 Indukcja odpowiedzi klinicznej i remisja w badaniach UNITI-1 i UNITI 2

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

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

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

* Niepowodzenia leczenia anty-TNF α

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^b p < 0,01

W badaniu leczenia podtrzymującego (IM-UNITI), oceniano 388 pacjentów, którzy uzyskali 100 punktów odpowiedzi klinicznej w 8. tygodniu w badaniach indukcji leczenia ustekinumabem UNITI-1 i UNITI-2. Pacjentów przydzielono losowo do grup otrzymujących schemat podskórnego dawkowania podtrzymującego 90 mg ustekinumabu co 8 tygodni, lub 90 mg ustekinumabu co

12 tygodni lub placebo przez 44 tygodnie (informacje na temat zalecanego dawkowania podtrzymującego, patrz punkt 4.2 ChPL ustekinumabu – roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz Tabela 4).

Tabela 4 Utrzymanie odpowiedzi i remisji klinicznej w badaniu IM-UNITI (44. tydzień; 52 tygodnie od podania dawki początkowej)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

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

[§] Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNF α

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalnie istotne (p < 0,05)

W badaniu IM-UNITI, 29 ze 129 pacjentów nie utrzymało odpowiedzi na ustekinumab podczas dawkowania co 12 tygodni i zmieniono u nich dawkowanie z co 12 tygodni na co 8 tygodni.

Utratę odpowiedzi definiowano jako wynik CDAI $\geq$ 220 punktów oraz zwiększenie o $\geq$ 100 punktów początkowego wyniku CDAI. U tych pacjentów remisję kliniczną uzyskano u 41,4% pacjentów po 16 tygodniach od zmiany dawkowania.

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

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

odpowiedź kliniczną, a 39,2% osiągnęło remisję kliniczną w 16 tygodni od otrzymania pierwszej podskórnej dawki ustekinumabu.

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

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

Endoskopia

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

Odpowiedź dotycząca przetok

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

Jakość życia związana ze zdrowiem

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

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

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

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

W badaniu UNIFI-I u znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu z placebo w 8. tygodniu (tabela 5). Już w 2. tygodniu, na najwcześniej zaplanowanej wizycie i przy każdej następnej wizycie, u większego odsetka pacjentów otrzymujących ustekinumab nie występowało krwawienie z odbytu lub częstość stolców była normalna w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo. Istotne różnice w częściowej ocenie w skali Mayo i remisji objawów zaobserwowano między ustekinumabem a placebo już w 2. tygodniu.

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

Tabela 5: Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

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

- £ Podawana w infuzji dawka ustekinumabu z zastosowaniem schematu dawkowania w zależności od masy ciała, określonego w Tabeli 1.
- * Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .
- § Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.
- ¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.
- † Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.
- ‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.
- ‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej 0 lub 1.
- a $p < 0,001$
- b Nominalnie istotne ($p < 0,001$)
- c Nominalnie istotne ($p < 0,05$)

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

U znacznie większego odsetka pacjentów uzyskano remisję kliniczną w obu grupach leczonych ustekinumabem w porównaniu z grupą otrzymującą placebo w 44. tygodniu (patrz Tabela 6).

Tabela 6: Podsumowanie najważniejszych miar skuteczności w badaniu UNIFI-M (tydzień 44.; 52 tygodnie od rozpoczęcia stosowania dawki indukującej)

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

-
- * Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.
 - ** Remisję kliniczną definiuje się jako wynik w skali Mayo ≤ 2 punkty, bez indywidualnego wyniku w podskali > 1 .
 - § Odpowiedź kliniczną definiuje się jako zmniejszenie w stosunku do wartości początkowej wyniku w skali Mayo o $\geq 30\%$ i ≥ 3 punkty, przy czym albo ze zmniejszeniem w stosunku do wartości początkowej wyniku w podskali krwawienia z odbytnicy ≥ 1 albo z wynikiem w podskali krwawienia z odbytnicy 0 lub 1.
 - ¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.
 - † Gojenie błony śluzowej jest zdefiniowane jako wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.
 - £ Utrzymanie remisji klinicznej do tygodnia 44. zdefiniowano jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej do tygodnia 44. wśród pacjentów z remisją kliniczną na początku terapii podtrzymującej.
 - € Remisję kliniczną bez kortykosteroidów definiuje się jako odsetek pacjentów w remisji klinicznej i nie otrzymujących kortykosteroidów w tygodniu 44.
 - ! Trwała remisja jest definiowana jako częściowa remisja wg skali Mayo podczas $\geq 80\%$ wszystkich wizyt przed 44. tygodniem i częściowa remisja wg skali Mayo podczas ostatniej wizyty (tydzień 44.).
 - ‡ Remisję objawów definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik podskali krwawienia z odbytnicy równy 0.
 - ‡ Remisję objawów i gojenie błony śluzowej łącznie definiuje się jako wynik w podskali Mayo częstości stolców równy 0 lub 1 oraz wynik w podskali krwawienia z odbytnicy równy 0 i wynik w podskali endoskopowej Mayo 0 lub 1.
 - a $p < 0,001$
 - b $p < 0,05$
 - c Nominalnie istotne ($p < 0,001$)
 - d Nominalnie istotne ($p < 0,05$)
 - e Nieistotne statystycznie

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

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

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

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

Rozszerzona faza badania

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

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

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

Normalizacja endoskopowa

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

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

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

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

Jakość życia związana ze zdrowiem

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

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

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

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

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

W 44. tygodniu badania UNIFI-M zaobserwowano znacznie mniejszą liczbę hospitalizacji związanych z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u pacjentów w połączonej grupie otrzymującej

ustekinumab (2,0%, 7/348) w porównaniu z pacjentami z grupy placebo (5,7%, 10/175). Liczebnie mniejsza liczba pacjentów w grupie ustekinumabu (0,6%, 2/348) przeszła operacje związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego w porównaniu z pacjentami w grupie placebo (1,7%, 3/175) do 44. tygodnia.

Immunogenność

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Po podaniu zalecanej dożylniej dawki indukującej leczenie, średnie maksymalne stężenie ustekinumabu w surowicy, badane w 1 godzinę po infuzji, wynosiło 126,1 µg/ml u pacjentów z chorobą Crohna i 127,0 µg/ml u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

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

Liniowość dawki

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

Szczególne grupy pacjentów

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań podawanego dożylnie ustekinumabu z udziałem pacjentów w podeszłym wieku lub dzieci i młodzieży.

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

tych współzmiennych. Jednoczesne stosowanie leków immunomodulujących nie miało istotnego wpływu na biodostępność ustekinumabu.

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorek wodny
Metionina
Disodu edetan
Sacharoza
Polisorbat 80 (E 433)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie wolno mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Produkt leczniczy Eksunbi należy rozcieńczać w roztworze chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do wstrzykiwań. Zastępczo można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml zawierającego chlorek sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,45%,

zgodnego z USP. Produktu leczniczego Eksunbi nie należy podawać jednocześnie z innymi produktami leczniczymi w tym samym zestawie do infuzji dożylnych.

6.3 Okres ważności

Przed rozcieńczeniem

18 miesięcy.
Nie zamrażać.

Po rozcieńczeniu

Wykazano chemiczną i fizyczną stabilność do 72 godzin w temperaturze 30°C. W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres do 1 miesiąca, a w temperaturze pokojowej do 30°C przez dodatkowe 72 godziny po wyjęciu z lodówki, włączając w to okres infuzji.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, roztwór do infuzji należy podać natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik i zwykle nie powinien on być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze od 2°C do 8°C, chyba że rozcieńczenie zostało przeprowadzone w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

26 ml roztworu w fiolce ze szkła typu I o pojemności 30 ml, zamkniętej chlorobutyłową gumową zatyczką. Produkt leczniczy Eksunbi jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę.

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

Fiolki z roztworem produktu leczniczego Eksunbi nie należy wstrząsać. Roztwór przed podaniem należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli roztwór jest przebarwiony, mętny lub zawiera obce cząstki.

Rozcieńczanie

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

1. Obliczyć na podstawie masy ciała pacjenta dawkę i liczbę niezbędnych fiolek produktu leczniczego Eksunbi (patrz punkt 4.2, Tabela 1). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego Eksunbi zawiera 130 mg ustekinumabu. Należy stosować tylko pełne fiolki produktu leczniczego Eksunbi.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego Eksunbi (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiolkę produktu leczniczego Eksunbi, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml). Zamiennie można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml zawierającego chlorek sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,45% zgodny z USP.

3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego Eksunbi z każdej potrzebnej fiolki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząstek, przebarwień lub obcych cząstek.
5. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu 72 godzin w temperaturze pokojowej do 30°C od rozcieńczenia w worku infuzyjnym. W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres do 1 miesiąca, a w temperaturze pokojowej do 30°C przez dodatkowe 72 godziny po wyjęciu z lodówki, wliczając w to czas infuzji.
6. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogeny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
7. Każda fiolka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1858/003

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD miesiąc RRRR

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

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

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu.

Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ przeciwko interleukinie (IL)-12/23, wytworzonym w linii komórkowej CHOz wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Roztwór do wstrzykiwań.

Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
Roztwór do wstrzykiwań.

Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego, a jego pH wynosi $6,0 \pm 0,3$. Osmolalność roztworu wynosi 320 ± 32 mOsm/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Łuszczyca plackowata

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

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

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

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

Produkt leczniczy Eksunbi w monoterapii lub w skojarzeniu z MTX, jest wskazany w leczeniu czynnego łuszczycowego zapalenia stawów u osób dorosłych, gdy odpowiedź na wcześniejszą

niebiologiczną terapię lekami przeciwreumatycznymi modyfikującymi przebieg choroby (ang. *disease-modifying antirheumatic drug*, DMARD) jest niewystarczająca (patrz punkt 5.1).

Choroba Crohna

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

Produkt leczniczy Eksunbi jest wskazany w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego czynnego wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u osób dorosłych, u których odpowiedź na leczenie nie jest wystarczająca, nastąpiła utrata odpowiedzi na leczenie lub występuje nietolerancja innych konwencjonalnych terapii lub terapii biologicznych, lub występują przeciwwskazania medyczne do zastosowania tych terapii (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produkt leczniczy Eksunbi jest dostępny w mocach 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawkach do wstrzykiwań podskórnych, dlatego nie jest możliwe podawanie go dzieciom i młodzieży (o masie ciała < 60 kg), którzy wymagają dawki mniejszej niż pełne 45 mg. W przypadku konieczności podawania dawek mniejszych niż 45 mg należy stosować inne produkty zawierające ustekinumab.

Dawkowanie

Łuszczyca płackowata

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

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

Pacjenci z masą ciała > 100 kg

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

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA)

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

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

Zalecana dawka produktu leczniczego Eksunbi u dzieci i młodzieży o masie ciała powyżej 60 kilogramów przedstawiono poniżej (Tabela 1). Produkt leczniczy Eksunbi należy podawać w tygodniach: 0. i 4., a następnie co 12 tygodni.

Tabela 1 Zalecana dawka ustekinumabu u dzieci i młodzieży z łuszczycą

Masa ciała w czasie podawania	Zalecana dawka
≥ 60 - ≤ 100 kg*	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Lek Eksunbi nie jest dostępny dla pacjentów, którzy potrzebują dawki mniejszej niż pełne 45 mg. Jeśli wymagana jest inna dawka, należy zastosować inne produkty zawierające ustekinumab.

Nie istnieje produkt leczniczy Eksunbi o mocy umożliwiającej dawkowanie w zależności od masy ciała u dzieci i młodzieży o masie ciała poniżej 60 kg.

Pacjenci ważący mniej niż 60 kg powinni otrzymywać dokładne dawki w mg/kg masy ciała przy użyciu innego produktu zawierającego ustekinumab, 45 mg roztworu do wstrzykiwań w fiolkach, który umożliwia dawkowanie w zależności od masy ciała. Jedynie pacjenci ważący co najmniej 60 kg mogą otrzymywać dawkę za pomocą ampułkostrzykawki z ustaloną dawką.

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

Choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

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

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

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

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

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

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

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

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności ustekinumabu w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Eksunbi 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawkach podaje się wyłącznie we wstrzyknięciu podskórnym. Jeżeli jest to możliwe, należy unikać jako miejsc wstrzyknięć fragmentów skóry objętych łuszczycą.

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

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

Zakażenia

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

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

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

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

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

Nowotwory złośliwe

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

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

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

Układowe i oddechowe reakcje nadwrażliwości

Układowe

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

Oddechowe

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

Zdarzenia sercowo-naczyniowe

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

Szczepienia

Nie zaleca się podawania żywych szczepionek wirusowych lub bakteryjnych [takich jak *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)] jednocześnie z ustekinumabem. Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów, którzy niedawno otrzymali żywą szczepionkę wirusową lub bakteryjną.

Brak dostępnych danych dotyczących wtórnego przeniesienia infekcji przez żywe szczepionki u pacjentów otrzymujących ustekinumab. Przed rozpoczęciem szczepienia żywą szczepionką wirusową lub bakteryjną terapia ustekinumabem powinna zostać wstrzymana przez okres co najmniej 15 tygodni od podania ostatniej dawki leku i może być wznowiona po co najmniej 2 tygodniach po wykonaniu szczepienia. Osoba zlecająca zastosowanie leku powinna zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego właściwej szczepionki w celu uzyskania dodatkowych informacji oraz wytycznych na temat podawania leków immunosupresyjnych po wykonaniu szczepienia.

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

Pacjenci leczeni ustekinumabem mogą przyjmować jednocześnie szczepionki inaktywowane lub zawierające nieżywe drobnoustroje.

Długotrwałe leczenie ustekinumabem nie hamuje humoralnej odpowiedzi immunologicznej na polisacharydowe szczepionki przeciw pneumokokom lub szczepionki przeciwężcowe (patrz punkt 5.1).

Jednoczesna terapia immunosupresyjna

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

Immunoterapia

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

Ciężkie zmiany skórne

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

Choroby związane z toczniem

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

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Polisorbat 80

Ustekinumab zawiera 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) lub 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbatu 80 (E433) w każdej jednostce dawkowania, co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie należy podawać żadnych żywych szczepionek jednocześnie z ustekinumabem.

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

W przeprowadzonych populacyjnych analizach farmakokinetycznych badań klinicznych 3. fazy, u pacjentów chorujących na łuszczycę oceniano wpływ najczęściej jednocześnie stosowanych produktów leczniczych (w tym: paracetamolu, ibuprofenu, kwasu acetylosalicylowego, metforminy, atorwastatyny, lewotyroksyny) na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu. Nie wykazano żadnych interakcji z jednocześnie stosowanymi wyżej wymienionymi produktami leczniczymi. Podstawą tej analizy był fakt, że co najmniej 100 pacjentów (> 5% badanej populacji) przyjmowało jednocześnie powyższe produkty lecznicze przez czas wynoszący co najmniej 90% okresu trwania badania. Na właściwości farmakokinetyczne ustekinumabu u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego nie wpływały jednocześnie stosowane: MTX, NLPZ, 6-merkaptopuryna, azatiopryna i doustne kortykosteroidy, ani wcześniejsza ekspozycja na czynniki anty-TNF α u pacjentów z łuszczycowym zapaleniem stawów lub chorobą Crohna lub wcześniejsza ekspozycja na leki biologiczne (np. czynniki anty-TNF α i (lub) wedolizumab) u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

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

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

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

Ciąża

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

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

Dostępne doświadczenie kliniczne jest jednak ograniczone. Jako środek ostrożności zaleca się unikanie stosowania ustekinumabu w czasie ciąży.

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

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Najcięższymi działaniami niepożądanymi, które zgłaszano po zastosowaniu ustekinumabu, są ciężkie reakcje nadwrażliwości, w tym anafilaksja (patrz punkt 4.4). Ogólny profil bezpieczeństwa był podobny u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

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

Obejmowały one zastosowanie ustekinumabu w kontrolowanych i niekontrolowanych okresach badań klinicznych u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego przez co najmniej 6 miesięcy (4577 pacjentów) lub co najmniej 1 rok (3648 pacjentów). 2194 pacjentów z łuszczycą, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego było narażonych przez co najmniej 4 lata, podczas gdy 1148 pacjentów z łuszczycą lub chorobą Crohna było narażonych przez co najmniej 5 lat.

Tabela 2 przedstawia listę działań niepożądanych pochodzących z badań klinicznych nad łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego u dorosłych, jak również działań niepożądanych zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2 Lista działań niepożądanych

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

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

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

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

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

Nowotwory złośliwe

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

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

z rakiem skóry podstawnocomórkowym do liczby pacjentów z rakiem skóry kolczystokomórkowym (3:1) jest porównywalny ze spodziewanym w populacji ogólnej (patrz punkt 4.4).

Reakcje nadwrażliwości

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

Dzieci i młodzież

Dzieci i młodzież w wieku od 6 lat z łuszczycą plackowatą

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

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

Mechanizm działania

Ustekinumab jest w pełni ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG1κ, które wiąże się z wysoką swoistością z dzieloną podjednostką białkową p40 ludzkich cytokin – interleukin: IL-12 i IL-23.

Ustekinumab hamuje bioaktywność ludzkich IL-12 i IL-23 zapobiegając wiązaniu p40 z receptorem białkowym IL-12Rβ1 znajdującym się na powierzchni komórek układu odpornościowego.

Ustekinumab nie jest w stanie przyłączyć się do interleukiny IL-12 ani IL-23, które są już przyłączone do receptorów IL-12Rβ1 na powierzchni komórek. Dlatego ustekinumab nie oddziałuje na aktywność dopełniacza, ani nie bierze udziału w zjawisku cytotoksyczności komórek z receptorami IL-12 i (lub) IL-23. Interleukiny IL-12 oraz IL-23 są cytokinami heterodimerycznymi wydzielanymi przez aktywowane komórki prezentujące antygen, takie jak makrofagi i komórki dendrytyczne, i obie cytokiny biorą udział w odpowiedzi immunologicznej organizmu; IL-12 pobudza komórki NK (ang. *natural killer*) oraz różnicowanie komórek CD4+ T w kierunku fenotypu T helper 1 (Th1), IL-23 indukuje szlak T helper 17 (Th17). Jednak nieprawidłowa regulacja IL 12 i IL 23 wiąże się z chorobami o podłożu immunologicznym, takimi jak łuszczyca, łuszczycowe zapalenie stawów, choroba Crohna i wrzodziejące zapalenie jelita grubego.

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

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

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

Immunizacja

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

Skuteczność kliniczna

Łuszczyca plackowata (dorośli)

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność ustekinumabu oceniano w dwóch randomizowanych badaniach klinicznych, z zastosowaniem podwójnie ślepej próby i kontroli placebo, przeprowadzonych z udziałem 1 996 pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, którzy byli kandydatami do fototerapii lub leczenia systemowego. Dodatkowo w randomizowanym badaniu z maskowaniem danych dla oceniającego i aktywną kontrolą porównano ustekinumab i etanercept u pacjentów z umiarkowaną do ciężkiej postacią łuszczycy plackowatej, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania cyklosporyny, MTX lub metody PUVA.

Badanie 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) przeprowadzono z udziałem 766 pacjentów. U 53% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub występowały przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4., a następnie tę samą dawkę co 12 tygodni. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16., a następnie przyjmowali tę samą dawkę, co 12 tygodni. Pacjenci początkowo przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, którzy uzyskali odpowiedź w postaci wskaźnika zasięgu i ciężkości procesu chorobowego w łuszczycy (PASI Index) 75 (poprawa PASI co najmniej o 75% w stosunku do wartości wyjściowej), zarówno w 28., jak i 40. tygodniu, zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab, co 12 tygodni lub do grupy otrzymującej placebo (tj. odstawienie leku). Pacjenci, którzy w 40. tygodniu zostali powtórnie przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo, ponownie rozpoczęli przyjmowanie ustekinumabu według swojego początkowego sposobu dawkowania w momencie, gdy utracili co najmniej 50% uzyskanej w 40. tygodniu poprawy wartości PASI. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 76. tygodnia, licząc od momentu pierwszego podania badanego leku.

Badanie 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2) przeprowadzono z udziałem 1 230 pacjentów. U 61% z nich nie wystąpiła reakcja na leczenie, wystąpiła nietolerancja leku lub wystąpiły przeciwwskazania do innej terapii systemowej. Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej ustekinumab otrzymali dawki 45 mg lub 90 mg w tygodniach: 0. i 4. a następnie dodatkową dawkę w 16. tygodniu.

Pacjenci przydzieleni losowo do grupy otrzymującej placebo w tygodniach: 0. i 4., przeszli na ustekinumab (45 mg lub 90 mg) w tygodniach: 12. i 16. Wszyscy pacjenci zostali poddani obserwacji trwającej do 52. tygodnia, licząc od momentu rozpoczęcia leczenia.

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym w tych badaniach był odsetek pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź PASI 75 w stosunku do wartości początkowej w 12. tygodniu (patrz Tabele 3 i 4).

Tabela 3 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w badaniu 1. nad łuszczycą (PHOENIX 1) oraz badaniu 2. nad łuszczycą (PHOENIX 2)

	12. Tydzień 2 dawki (0. tydzień i 4. tydzień)			28. Tydzień 3 dawki (0. tydzień, 4. tydzień i 16. tydzień)	
	Placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Badanie 1 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	255	255	256	250	243
PASI 50 odpowiedź N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odpowiedź N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odpowiedź N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Badanie 2 nad łuszczycą					
Liczba pacjentów przydzielonych losowo	410	409	411	397	400
PASI 50 odpowiedź N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odpowiedź N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odpowiedź N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b brak lub minimalne objawy N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odpowiedź N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Liczba pacjentów > 100 kg	120	112	121	110	119

PASI 75 odpowiedź N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)
-------------------------	--------	----------	----------	----------	----------

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

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

Tabela 4 Podsumowanie uzyskanych odpowiedzi klinicznych w 12. tygodniu w badaniu 3. nad łuszczycą (ACCEPT)

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

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

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

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów (PsA) (dorośli)

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

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

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

Objawy przedmiotowe i podmiotowe

Leczenie ustekinumabem powodowało znaczącą poprawę parametrów oceny choroby w porównaniu z placebo w 24. tygodniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź 20 punktów wg ACR (ang. *American College of Rheumatology*) w 24. tygodniu. Kluczowe wyniki skuteczności przedstawiono poniżej w Tabeli 5.

Tabela 5 Liczba pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź kliniczną w badaniu 1. (PSUMMIT I) i badaniu 2. (PSUMMIT II) nad łuszczycowym zapaleniem stawów w 24. tygodniu.

	Badanie 1 nad łuszczycowym zapaleniem stawów			Badanie 2 nad łuszczycowym zapaleniem stawów		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Liczba randomizowanych pacjentów	206	205	204	104	103	105
Odpowiedź ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
Odpowiedź ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
Odpowiedź ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
Odpowiedź PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
Odpowiedź PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Odpowiedź połączona PASI 75 i ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Liczba pacjentów ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Odpowiedź ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
Odpowiedź PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Liczba pacjentów > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Odpowiedź ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)

<i>Liczba pacjentów z $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
Odpowiedź PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

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

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

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

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

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

Odpowiedź radiograficzna

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

Sprawność fizyczna i jakość życia związana ze stanem zdrowia

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

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

Dzieci i młodzież

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

Łuszczyca plackowata u dzieci i młodzieży

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

Młodzież (w wieku 12-17 lat)

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

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

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA: czysto (0) lub minimalny (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały PASI 75, PASI 90, zmianę od początku badania indeksu CDLQI (ang. *Children's Dermatology Life Quality Index*), zmianę od początku badania punktacji całkowitej w skali PedsQL (ang. *Paediatric Quality of Life Inventory*) w 12. tygodniu. Osoby leczone ustekinumabem wykazały w 12. tygodniu, znamienne większą poprawę objawów łuszczycy i jakości życia związanej ze stanem zdrowia w porównaniu do placebo (Tabela 6).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności przez 52 tygodnie od pierwszego podania badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA: czysto (0) lub minimalnie (1) i odsetek osiągających PASI 75 zaczął różnić się pomiędzy grupami leczonymi ustekinumabem i otrzymującymi placebo na pierwszej wizycie w 4. tygodniu, osiągając maksimum w 12. tygodniu. Poprawy wyników PGA, PASI, CDLQI i PedsQL utrzymywały się do 52. tygodnia. (Tabela 6).

Tabela 6 Podsumowanie pierwszorzędownych i drugorzędowych punktów końcowych w tygodniach: 12. i 52.

Badanie łuszczycy u dzieci i młodzieży (CADMUS) (w wieku od 12 do 17 lat)			
	12. tydzień		52. tydzień
	Placebo	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu
	N (%)	N (%)	N (%)
Pacjenci randomizowani	37	36	35
PGA			
PGA: czysto (0) lub minimalne (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA: czysto (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)

PASI			
odpowiedzi PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
odpowiedzi PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
odpowiedzi PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI: 0 lub 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Zmiana od początku badania średnia (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

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

^c p = 0,002

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

^e p = 0,028

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

Dzieci (w wieku 6-11 lat)

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

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

Pierwszorzędowym punktem końcowym był odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu. Drugorzędowymi punktami końcowymi były PASI 75, PASI 90 i zmiana w stosunku do wartości wyjściowej indeksu CDLQI w tygodniu 12. W 12. tygodniu pacjenci leczeni ustekinumabem wykazali klinicznie znaczące zmniejszenie nasilenia objawów łuszczycy i poprawę jakości życia związanej ze zdrowiem (Tabela 7).

Wszystkich pacjentów obserwowano pod kątem skuteczności przez okres do 52 tygodni po pierwszym podaniu badanego leku. Odsetek pacjentów z wynikiem PGA czysto (0) lub minimalne (1) w 12. tygodniu wynosił 77,3%. Skuteczność (zdefiniowana jako PGA 0 lub 1) obserwowano już podczas pierwszej wizyty w 4. tygodniu po wizycie rozpoczynającej badanie, a odsetek pacjentów, którzy osiągnęli wynik PGA równy 0 lub 1, wzrósł do 16. tygodnia, a następnie pozostał względnie stabilny do 52. tygodnia. Poprawa wskaźników PGA, PASI i CDLQI utrzymywała się do tygodnia 52. (Tabela 7).

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

Badanie łuszczycy u dzieci (CADMUS Jr.) (wiek 6-11 lat)		
	Tydzień 12.	Tydzień 52.
	Zalecana dawka ustekinumabu	Zalecana dawka ustekinumabu

	N (%)	N (%)
Włączeni pacjenci	44	41
PGA		
PGA czysto (0) lub minimalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA czysto (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
odpowiedzi PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
odpowiedzi PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
odpowiedzi PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Pacjenci z CDLQI > 1 na początku badania	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 lub 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

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

Choroba Crohna

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

Badania indukcji obejmowały 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacjentów. Pierwszorzędnym punktem końcowym w obu badaniach indukcji leczenia był odsetek osób z odpowiedzią kliniczną (definiowaną jako zmniejszenie wyniku CDAI ≥ 100 punktów) w 6. tygodniu. W obu badaniach dane dotyczące skuteczności zbierano i analizowano przez 8 tygodni. Dopuszczano możliwość jednoczesnego stosowania doustnych kortykosteroidów, leków immunomodulujących, aminosalicylanów i antybiotyków i 75% pacjentów kontynuowało przyjmowanie co najmniej jednego z tych leków. W obu badaniach pacjentów przydzielono losowo do grup, które otrzymały pojedynczą dożylną zalecaną stratyfikowaną dawkę wynoszącą około 6 mg/kg (patrz punkt 4.2 w ChPL dla produktu leczniczego Eksunbi, 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) lub stałą dawkę 130 mg ustekinumabu, lub placebo w 0. tygodniu.

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

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

W obu badaniach UNITI-1 i UNITI-2, u znacząco większego odsetka pacjentów uzyskano odpowiedź kliniczną i remisję w grupie leczonej ustekinumabem w porównaniu do placebo (Tabela 8).

Odpowiedź kliniczna i remisja u pacjentów leczonych ustekinumabem były znamienne już w 3. tygodniu i ulegały poprawie aż do 8. tygodnia. W tych badaniach indukcji leczenia, skuteczność była większa i trwalsza w grupie otrzymującej stratyfikowaną dawkę w porównaniu z grupą otrzymującą stałą dawkę 130 mg. Dlatego też zaleca się, by inicjująca dawka dożylna była dostosowana do masy ciała.

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

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

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

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

* Niepowodzenia leczenia anty-TNF α

** Niepowodzenia konwencjonalnego leczenia

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

U znacząco większego odsetka pacjentów utrzymywała się remisja i odpowiedź kliniczna w grupach otrzymujących ustekinumab w porównaniu do placebo w 44. tygodniu (patrz Tabela 9).

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

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 128 [†]	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 129 [†]
Remisja kliniczna	36%	53% ^a	49% ^b
Odpowiedź kliniczna	44%	59% ^b	58% ^b
Remisja kliniczna bez stosowania kortykosteroidów	30%	47% ^a	43% ^c
Remisja kliniczna u pacjentów:			
w remisji na początku terapii podtrzymującej	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
którzy zostali włączeni z badania CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
którzy nie otrzymywali wcześniej anty- TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
którzy zostali włączeni z badania CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

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

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

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

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

§ Pacjenci z nawrotem/nietolerancją terapii anty-TNFα

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

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

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

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

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

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

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

Endoskopia

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

Odpowiedź dotycząca przetok

W podgrupie pacjentów z drożnymi przetokami na początku badania (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) pacjentów leczonych ustekinumabem osiągnęło odpowiedź w zakresie przetok powyżej 44 tygodni

(definiowaną jako $\geq 50\%$ zmniejszenie liczby drożnych przetok od punktu początkowego badania indukcyjnego leczenia) w porównaniu do 5/11 (45,5%) u otrzymujących placebo.

Jakość życia związana ze zdrowiem

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

Wrzodzące zapalenie jelita grubego

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

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

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

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

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

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

Tabela 10: Podsumowanie najważniejszych wyników skuteczności w badaniu UNIFI-I (tydzień 8.)

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

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

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

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

¥ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

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

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

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

^a $p < 0,001$

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

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

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

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

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

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumabu co 8 tygodni N = 176	90 mg ustekinumabu co 12 tygodni N = 172
Remisja kliniczna**	24%	44% ^a	38% ^b
U pacjentów z nieskuteczną terapią konwencjonalną, lecz nie biologiczną	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d

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

* Po odpowiedzi na ustekinumab podany dożylnie.

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

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

‡ Antagonista TNF α i (lub) wedolizumab.

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

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

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

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

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

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

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

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

^e Nieistotne statystycznie

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

Odpowiedź na indukcję ustekinumabem w tygodniu 16.

Pacjenci leczeni ustekinumabem, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie w 8. tygodniu badania UNIFI-I, otrzymywali 90 mg ustekinumabu podskórnym w 8. tygodniu (36% pacjentów). Spośród tych pacjentów, u 9% pacjentów, którzy na początku byli losowo przydzieleni do grupy

otrzymującej zalecaną dawkę indukującą, uzyskano remisję kliniczną, natomiast u 58% wystąpiła odpowiedź kliniczna w 16. tygodniu.

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

Rozszerzona faza badania

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

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

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

Normalizacja endoskopowa

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

Histologiczne i histologiczno-endoskopowe gojenie błony śluzowej

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

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

Jakość życia związana ze zdrowiem

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

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

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

Hospitalizacje i zabiegi chirurgiczne związane z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego

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

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

Immunogenność

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

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

Dystrybucja

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

Metabolizm

Dokładny metabolizm ustekinumabu nie został poznany.

Eliminacja

Średni klirens ustrojowy (Cl) po dożylnym podaniu pojedynczej dawki leku pacjentom z łuszczycą wynosił od 1,99 do 2,34 ml/dobę/kg. Mediana okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ustekinumabu u pacjentów z łuszczycą, łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, wynosiła około 3 tygodnie, w zakresie od 15 do 32 dni we wszystkich badaniach nad łuszczycą i łuszczycowym zapaleniem stawów. W populacyjnej analizie farmakokinetycznej pozorny klirens (Cl/F) oraz pozorna objętość dystrybucji (V/F) wynosiły u pacjentów z łuszczycą, odpowiednio 0,465 l/dobę i 15,7 l. Płeć pacjenta nie miała wpływu na wartość Cl/F ustekinumabu. Przeprowadzona populacyjna analiza farmakokinetyczna wykazała istnienie tendencji w kierunku większych wartości klirensu ustekinumabu u pacjentów z dodatnimi wynikami testów na obecność przeciwciał przeciwko ustekinumabowi.

Liniiowość dawki

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

Pojedyncza dawka w stosunku do dawek wielokrotnych

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

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

Wpływ masy ciała na właściwości farmakokinetyczne

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

Zmiana częstości dawkowania

Wśród pacjentów z chorobą Crohna i wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, na podstawie obserwowanych danych i analiz farmakokinetyki populacyjnej, randomizowani pacjenci, którzy

utracili odpowiedź na leczenie, mieli mniejsze stężenia ustekinumabu w surowicy w czasie w porównaniu z pacjentami, którzy nie utracili odpowiedzi. W chorobie Crohna zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na 90 mg co 8 tygodni była związana ze zwiększeniem minimalnych stężeń ustekinumabu w surowicy i towarzyszącym mu zwiększeniem skuteczności. We wrzodziejącym zapaleniu jelita grubego symulacje oparte na farmakokinetycznych modelach populacyjnych wykazały, że zmiana dawkowania z 90 mg co 12 tygodni na co 8 tygodni powinna spowodować 3-krotne zwiększenie minimalnych stężeń ustekinumabu w stanie stacjonarnym. Dodatkowo, na podstawie danych z badań klinicznych u pacjentów z wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ustalono dodatnią zależność ekspozycja-odpowiedź pomiędzy stężeniem minimalnym, a remisją kliniczną i gojeniem błony śluzowej.

Szczególne grupy pacjentów

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

Nie przeprowadzono szczegółowych badań z udziałem pacjentów w podeszłym wieku.

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

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

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

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

Regulacja aktywności enzymów CYP450

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

W celu oceny wpływu ustekinumabu na aktywność cytochromu P450 po podaniu dawek indukcyjnych i podtrzymujących u pacjentów z aktywną chorobą Crohna (n=18) przeprowadzono otwarte badanie fazy 1., CTO1275CRD1003, dotyczące interakcji leków. Nie zaobserwowano klinicznie istotnych zmian w ekspozycji na kofeinę (substrat CYP1A2), warfarynę (substrat CYP2C9), omeprazol (substrat CYP2C19), dekstrometorfan (substrat CYP2D6) lub midazolam (substrat CYP3A) podczas jednoczesnego stosowania z ustekinumabem w zatwierdzonym, zalecanym dawkowaniu u pacjentów z chorobą Crohna (patrz punkt 4.5).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia (np. toksyczności narządowej) dla człowieka.

Badania dotyczące toksycznego wpływu na rozwój i reprodukcję, przeprowadzone u małp *Cynomolgus*, nie wykazały występowania działań niepożądanych w stosunku do męskich wskaźników płodności ani uszkodzenia płodu lub toksycznego wpływu na rozwój. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych w stosunku do żeńskich wskaźników płodności przy zastosowaniu przeciwciał analogicznych do IL-12/23 u myszy.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Histydyna
Histydyny chlorowodorek jednowodny
Polisorbat 80 (E 433)
Sacharoza
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Eksunbi 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
24 miesiące

Eksunbi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
24 miesiące

Poszczególne ampułkostrzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 1 miesiąca. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. Po upływie tego okresu produkt można ponownie umieścić w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 1 miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

0,5 ml roztworu w ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłoną igły zawierającą kauczuk i zatyczkę tłoka z kauczuku bromobutyłowego. Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą.

Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce

1 ml roztworu w ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml, ze szkła typu I, ze stałą igłą ze stali nierdzewnej oraz z osłoną igły zawierającą kauczuk i zatyczkę tłoka z kauczuku bromobutyłowego. Ampułkostrzykawka wyposażona jest w osłonę zabezpieczającą.

Produkt leczniczy Eksunbi jest dostępny w opakowaniu zawierającym 1 ampułkostrzykawkę.

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

Ampułkostrzykawka z roztworem produktu leczniczego Eksunbi nie powinna być wstrząsana. Roztwór przed podaniem podskórnym należy obejrzeć, czy nie występują obce cząsteczki lub przebarwienia. Roztwór jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego i może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białkowych. Wygląd ten nie jest niczym niezwykłym w przypadku roztworu białkowego. Produktu leczniczego nie należy stosować, jeżeli jest on przebarwiony, mętny lub zawiera obce cząsteczki. Przed podaniem produktu leczniczego Eksunbi powinien osiągnąć temperaturę pokojową (przez około pół godziny). Szczegółowe instrukcje dotyczące stosowania znajdują się w ulotce dla pacjenta.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/24/1858/001

Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
EU/1/24/1858/002

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: DD miesiąc RRRR

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics A/S
Vandtårnsvej 83B
Søborg, 2860
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10,
2616 LR Delft
Holandia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

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

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

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

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

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

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

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

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków,
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

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

Eksunbi 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, metionina, disodu edetynian, sacharoza, polisorbata 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

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

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

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

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1858/003

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI (130 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eksunbi 130 mg koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Ustekinumab

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rozcieńczeniu.
Nie wstrząsać.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

130 mg/26 ml

6. INNE

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

Eksunbi 45 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbata 80 (E 433), sacharoza, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
45 mg/0,5 ml
1 ampułkostrzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP):
Zapisać datę wyjęcia z lodówki

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 1 miesiąca, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1858/001

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

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

Eksunbi 45 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI (45 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eksunbi 45 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

45 mg/0,5 ml

6. INNE

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

Eksunbi 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
ustekinumab

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbata 80 (E 433), sacharoza, woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dodatkowych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki dla pacjenta.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce
90 mg/1 ml
1 ampułkostrzykawka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

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

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

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

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

Termin ważności (EXP):
Zapisać datę wyjęcia z lodówki

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Można przechowywać w temperaturze pokojowej (do 30°C) przez pojedynczy okres do 1 miesiąca, ale nie dłużej niż do terminu ważności.

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

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holandia

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/24/1858/002

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot):

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

Eksunbi 90 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC

SN

NN

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA AMPUŁKOSTRZYKAWKI (90 mg)

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Eksunbi 90 mg do wstrzykiwań
ustekinumab
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

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

90 mg/1 ml

6. INNE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Eksunbi 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji ustekinumab

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

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

Tę ulotkę napisano dla osoby przyjmującej lek.

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Eksunbi

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

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

W jakim celu stosuje się lek Eksunbi

Lek Eksunbi jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

- choroby Crohna o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych
- wrzodziejącego zapalenia jelita grubego o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego u osób dorosłych.

Choroba Crohna

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eksunbi

Kiedy nie stosować leku Eksunbi

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eksunbi należy powiedzieć lekarzowi:

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

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

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

Zawał serca i udar mózgu

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

Dzieci i młodzież

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

Lek Eksunbi a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

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

Ciąża i karmienie piersią

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Eksunbi zawiera sól

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

Lek Eksunbi zawiera polisorbaty 80 (E433)

Ten lek zawiera 10,4 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej fiole (30 ml), co odpowiada 10,4 mg/26 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Eksunbi

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

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

Jaką dawkę leku Eksunbi należy przyjmować

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

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

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

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

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

Jak należy podawać lek Eksunbi

- Pierwsza dawka leku Eksunbi w leczeniu choroby Crohna lub wrzodziejącego zapalenia jelita grubego jest podawana przez lekarza w postaci kroplówki do ramienia (dożylniej infuzji).

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

Pominięcie zastosowania leku Eksunbi

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

Przerwanie stosowania leku Eksunbi

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

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

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu
 - niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
 - obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

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

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

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

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

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

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

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

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

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi prowadzącemu, jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z tych objawów zakażenia. Mogą to być objawy zakażeń, takich jak zakażenia dolnych dróg oddechowych, zakażenia skóry, półpasiec, lub zakażeń oportunistycznych, które

mogą mieć ciężkie powikłania. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta występuje jakiegokolwiek zakażenie, które nie ustępuje lub nawraca. Lekarz może zdecydować o niestosowaniu ustekinumabu do czasu ustąpienia zakażenia. Należy także powiedzieć lekarzowi o otwartych ranach lub owrzodzeniach, które mogą być zakażone.

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

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

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

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

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

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione

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

5. Jak przechowywać lek Eksunbi

- Lek Eksunbi 130 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, jest podawany w szpitalu lub klinice i pacjenci nie muszą go przechowywać ani przygotowywać do podania.
- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- Fiolek z lekiem Eksunbi nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eksunbi

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda fiołka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, metionina, disodu edetynian, sacharoza, polisorbit 80 (E 433), woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Eksunbi i co zawiera opakowanie

Lek Eksunbi jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego koncentratem do sporządzania roztworu do infuzji. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej fiolce o pojemności 30 ml. Każda fiołka zawiera 130 mg ustekinumabu w 26 ml koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 500 77

Italia

Sandoz Sp.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

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

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Poniższe informacje są przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Identyfikowalność:

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

Instrukcje rozcieńczania:

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

1. Wyliczyć, na podstawie masy ciała pacjenta, dawkę i liczbę niezbędnych fiolek produktu leczniczego Eksunbi (patrz tabela 1 w punkcie 3). Każda 26 ml fiołka produktu leczniczego Eksunbi zawiera 130 mg ustekinumabu.
2. Pobrać i usunąć z 250 ml worka infuzyjnego objętość roztworu chlorku sodu 9 mg/ml (0,9%) odpowiadającą dodawanej objętości produktu leczniczego Eksunbi (usunąć 26 ml roztworu chlorku sodu na każdą fiołkę produktu leczniczego Eksunbi, dla 2 fiolek usunąć 52 ml, dla 3 fiolek usunąć 78 ml, dla 4 fiolek usunąć 104 ml). Alternatywnie, można użyć worka infuzyjnego o pojemności 250 ml zawierającego roztwór chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 0,45%, zgodnie z USP.
3. Pobrać 26 ml produktu leczniczego Eksunbi z każdej potrzebnej fiołki i wprowadzić do 250 ml worka infuzyjnego. Końcowa objętość w worku infuzyjnym powinna wynosić 250 ml. Delikatnie wymieszać.
4. Przed podaniem obejrzyć rozcieńczony roztwór. Nie stosować w razie stwierdzenia widocznych nieprzejrzystych cząsteczek, przebarwień lub obcych cząstek.
5. Podawać rozcieńczony roztwór przez co najmniej godzinę. Infuzja powinna zakończyć się w ciągu 72 godzin od rozcieńczenia w worku infuzyjnym. W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres do 1 miesiąca, a w temperaturze pokojowej do 30°C przez dodatkowe 72 godziny po wyjęciu z lodówki, wliczając w to czas infuzji.
6. Należy stosować wyłącznie zestaw infuzyjny posiadający jałowy, apirogenny filtr wiążący niskocząsteczkowe białka (wielkość porów 0,2 mikrometra).
7. Każda fiołka jest tylko do jednorazowego użycia i wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Przechowywanie

Rozcieńczony roztwór do infuzji może być przechowywany w temperaturze pokojowej do 30°C przez okres do 72 godzin łącznie z czasem infuzji. W razie potrzeby rozcieńczony roztwór do infuzji można przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C przez okres do 1 miesiąca, a w temperaturze pokojowej do 30°C przez dodatkowe 72 godziny po wyjęciu z lodówki, włączając w to czas infuzji. Nie zamrażać.

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eksunbi, 45 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce ustekinumab

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

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Eksunbi

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

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

W jakim celu stosuje się lek Eksunbi

Lek Eksunbi jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

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

Łuszczycyca plackowata

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

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

Choroba Crohna

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eksunbi

Kiedy nie stosować leku Eksunbi

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eksunbi należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab**. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka

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

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

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

Zawał serca i udar mózgu

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania ustekinumabu dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, oraz dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Eksunbi a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o:

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

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Eksunbi zawiera polisorbaty 80 (E433)

Ten lek zawiera 0,02 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułkostrzykawce (1 ml), co odpowiada 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Eksunbi

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

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

Jaką dawkę leku Eksunbi należy przyjmować

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

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

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

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczyca

- Produkt leczniczy Eksunbi nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o masie ciała poniżej 60 kg, ponieważ dostępne są ampułkostrzykawkę przeznaczone do podskórnego podania leku wyłącznie o mocach 45 mg lub 90 mg. W związku z tym, nie jest możliwe podawanie produktu Eksunbi pacjentom, którzy wymagają dawki mniejszej niż pełne 45 mg. Jeśli konieczne jest podanie dawki alternatywnej, należy zastosować inny produkt zawierający ustekinumab w postaci 45 mg roztworu do wstrzykiwań w fiolkach, którego dawkowanie jest dostosowane do masy ciała pacjenta.
- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Eksunbi, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Eksunbi wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Eksunbi wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Eksunbi

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eksunbi

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

Pominięcie zastosowania leku Eksunbi

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

Przerwanie stosowania leku Eksunbi

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

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

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób). Objawami są:

- trudności w oddychaniu lub połykaniu
- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

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

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

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

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Eksunbi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne ampułkostrzykawki leku Eksunbi można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 1 miesiąca. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. Po upływie tego okresu produkt można ponownie umieścić w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 1 miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułkostrzykawek z lekiem Eksunbi nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eksunbi

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

Jak wygląda lek Eksunbi i co zawiera opakowanie

Lek Eksunbi jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułkostrzykawka zawiera 45 mg ustekinumabu w 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Identyfikowalność:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

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

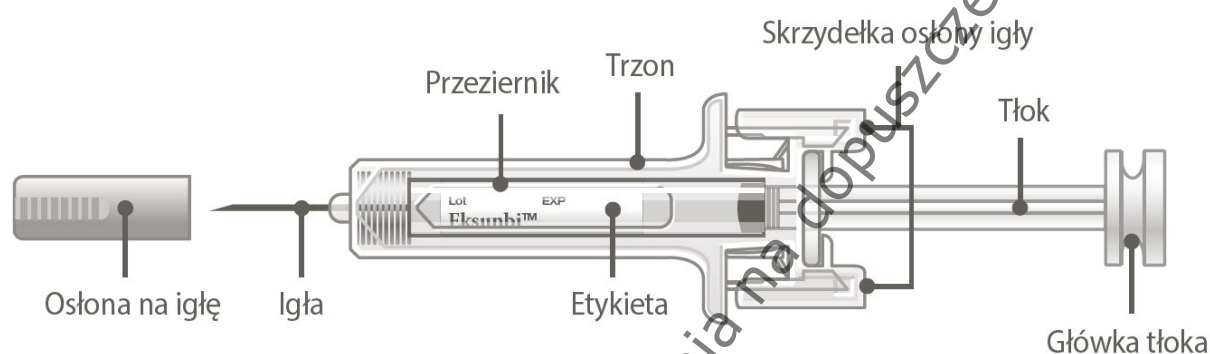
Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcje dotyczące podawania leku

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

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

Rycina 1 pokazuje budowę ampułkostrzykawki.



Rycina 1

1. Należy sprawdzić liczbę ampułkostrzykawk i przygotować materiały:

Przygotowania do użycia ampułkostrzykawki:

- Wyjąć ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) z lodówki. Należy pozostawić ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) bez opakowania na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa). Nie podgrzewać ampułkostrzykawki w żaden inny sposób (na przykład nie podgrzewać jej w kuchenke mikrofalowej ani w gorącej wodzie). Nie zdejmować osłony igły, dopóki roztwór w ampułkostrzykawce nie osiągnie temperatury pokojowej.
- Należy trzymać ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) za jej trzon kierując osłoniętą igłą do góry
- Nie należy chwycić główki tłoka, tłoka, skrzydełek osłony igły czy osłony na igłę
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Nie należy zdejmować osłony igły wcześniej niż instrukcja to zaleca

Należy sprawdzić ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę), aby upewnić się:

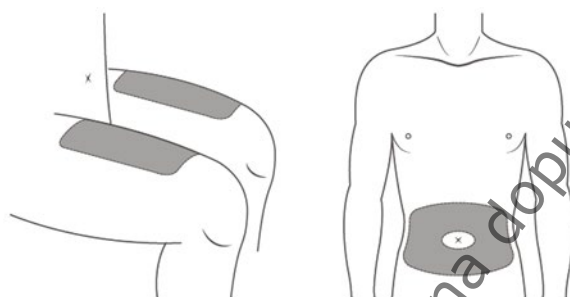
- czy liczba ampułkostrzykawk i ich zawartość jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 45 mg, pacjent otrzyma jedną ampułkostrzykawkę zawierającą 45 mg leku Eksunbi
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma dwie ampułkostrzykawki zawierające 45 mg leku Eksunbi i konieczne będzie zrobienie dwóch zastrzyków. Pacjent powinien wybrać dwa odrębne miejsca do wykonania tych dwóch zastrzyków (np. jeden zastrzyk w prawe udo, a drugi w lewe udo) i zrobić zastrzyki jeden po drugim
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy nie minął termin ważności leku
- czy ampułkostrzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampułkostrzykawce jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ przebarwieniu, zmętnieniu i nie zawiera żadnych obcych cząstek
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ zamrożeniu.

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

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

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



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

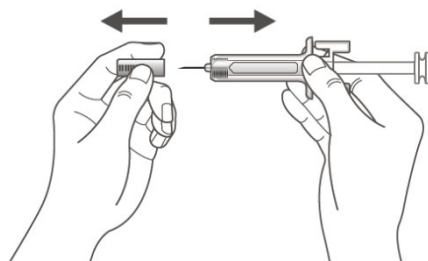
Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- **Nie należy** dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia
- **Nie należy** wachlować ani dmuchać na czyszczony obszar

3. Usunąć osłonę z igły (patrz rycina 3):

- **Nie należy** zdejmować osłony igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany do wstrzyknięcia leku
- Należy wziąć ampułkostrzykawkę, chwytając jedną ręką za trzon
- Zdjąć osłonę igły prostym ruchem i wyrzucić, nie dotykając tłoka



Rycina 3

- Można czasem zauważyć pęcherzyki powietrza w ampułkostrzykawce lub kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne i nie należy ich usuwać

- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów
- Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłony na igłę.

4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:

- Należy chwycić ampułkostrzykawkę jedną ręką pomiędzy palcem środkowym, a wskazującym oraz położyć kciuk na główce tłoka, a drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym. Nie uciskać skóry zbyt mocno
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Prostim, szybkim ruchem wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry, tak głęboko jak to możliwe (patrz rycina 4)



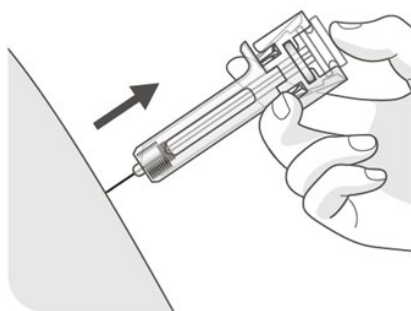
Rycina 4

- Wstrzyknąć całą ilość leku, naciskając tłok do momentu, aż główka tłoka znajdzie się całkowicie między skrzydełkami osłony igły (patrz rycina 5)



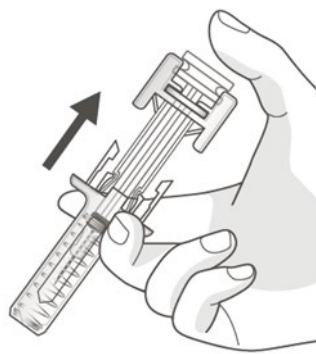
Rycina 5

- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy, utrzymując nacisk na główkę tłoka, wyjąć igłę i puścić skórę (patrz rycina 6)



Rycina 6

- Powoli zdejmować kciuk z główki tłoka, aby pozwolić pustej strzykawce przesunąć się do góry aż cała igła schowa się w osłonie, tak jak to pokazuje rycina 7:



Rycina 7

5. Po wstrzyknięciu:

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

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza (rycina 8). Nigdy nie używać ponownie strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami
- Odkazające gaziki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.



Rycina 8

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Eksunbi, 90 mg, roztwór do wstrzykiwań w ampulkostrzykawce ustekinumab

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

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

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

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

Spis treści ulotki

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

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

Co to jest lek Eksunbi

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

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

W jakim celu stosuje się lek Eksunbi

Lek Eksunbi jest stosowany w leczeniu następujących chorób zapalnych:

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

Łuszczyca plackowata

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

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

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

Łuszczycowe zapalenie stawów

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

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

Choroba Crohna

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

Wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Eksunbi

Kiedy nie stosować leku Eksunbi

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

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

Ostrzeżenia i środki ostrożności

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

Uwaga na ciężkie działania niepożądane

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

Przed rozpoczęciem stosowania leku Eksunbi należy powiedzieć lekarzowi:

- **jeśli pacjent miał kiedykolwiek reakcję alergiczną na ustekinumab**. Należy zapytać lekarza, jeśli pacjent nie jest pewien
- **o wszelkiego rodzaju przebytych chorobach nowotworowych** – gdyż leki immunosupresyjne, takie jak ustekinumab, zmniejszają aktywność układu odpornościowego. Może to zwiększyć ryzyko raka

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

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

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

Zawał serca i udar mózgu

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

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się podawania ustekinumabu dzieciom z łuszczycą w wieku poniżej 6 lat, oraz dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z łuszczycowym zapaleniem stawów, chorobą Crohna lub wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, ponieważ nie badano jego działania w tej grupie wiekowej.

Lek Eksunbi a inne leki, szczepionki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o:

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

Ciąża i karmienie piersią

- Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.
- Nie zaobserwowano zwiększonego ryzyka wad wrodzonych u dzieci narażonych na działanie ustekinumabu w życiu płodowym. Doświadczenie w stosowaniu ustekinumabu u kobiet w ciąży jest jednak ograniczone. W związku z tym zaleca się unikanie stosowania ustekinumabu u kobiet w ciąży.

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

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

Lek Eksunbi zawiera polisorbaty 80 (E433)

Ten lek zawiera 0,04 mg polisorbatu 80 (E433) w każdej ampułkostrzykawce (1 ml), co odpowiada 0,04 mg/ml. Polisorbaty mogą powodować reakcje alergiczne. Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występują znane reakcje alergiczne.

3. Jak stosować lek Eksunbi

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

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

Jaką dawkę leku Eksunbi należy przyjmować

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

Dorośli w wieku co najmniej 18 lat

Łuszczyca lub łuszczycowe zapalenie stawów

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

Choroba Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego

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

Dzieci i młodzież w wieku co najmniej 6 lat

Łuszczycą

- Produkt leczniczy Eksunbi nie jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży z łuszczycą plackowatą o masie ciała poniżej 60 kg, ponieważ jest on dostępny wyłącznie w mocach 45 mg i 90 mg w ampułkostrzykawkach do wstrzykiwań podskórnych. W związku z tym, jeśli wymagana jest alternatywna dawka, należy zastosować inne produkty ustekinumabu dostępne w takich dawkach.
- Lekarz określi odpowiednią dawkę dla pacjenta, w tym objętość leku Eksunbi, którą należy wstrzyknąć. Właściwa dawka zależy od masy ciała pacjenta w czasie podawania każdej dawki.
- Jeśli pacjent waży od 60 kg do 100 kg, zalecana dawka leku Eksunbi wynosi 45 mg.
- Jeśli pacjent waży więcej niż 100 kg, zalecana dawka leku Eksunbi wynosi 90 mg.
- Po podaniu dawki początkowej, pacjent otrzyma następną dawkę po 4 tygodniach, a następnie będzie je otrzymywał co 12 tygodni.

Jak należy podawać lek Eksunbi

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

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

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Eksunbi

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

Pominięcie zastosowania leku Eksunbi

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

Przerwanie stosowania leku Eksunbi

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

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

4. Możliwe działania niepożądane

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

Ciężkie działania niepożądane

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

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

- Ciężkie reakcje alergiczne („anafilaktyczne”) występują rzadko u osób stosujących ustekinumab (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób). Objawami są:
 - trudności w oddychaniu lub połykaniu

- niskie ciśnienie tętnicze krwi, które może powodować zawroty głowy lub stan zamroczenia
- obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej lub gardła.
- Częste objawy reakcji alergicznej obejmują wysypkę skórą i pokrzywkę (mogą one wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Inne działania niepożądane

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 osób):

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

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 osób):

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

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 osób):

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

Bardzo rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 000 osób):

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

Zgłaszanie działań niepożądanych

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

5. Jak przechowywać lek Eksunbi

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

- Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.
- Przechowywać ampułkostrzykawkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.
- W razie potrzeby, poszczególne ampułkostrzykawki można przechowywać w oryginalnym pudełku w celu ochrony przed światłem, w temperaturze pokojowej do 30°C, maksymalnie przez okres do 1 miesiąca. W miejscu przewidzianym na opakowaniu zewnętrznym należy zanotować datę pierwszego wyjęcia ampułkostrzykawki z lodówki. Po upływie tego okresu produkt można ponownie umieścić w lodówce. Wyrzucić strzykawkę, jeśli nie zostanie zużyta w ciągu 1 miesiąca przechowywania w temperaturze pokojowej, lub po terminie ważności, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej.
- Ampułkostrzykawek z lekiem Eksunbi nie należy wstrząsać. Długie, energiczne wstrząsanie może doprowadzić do uszkodzenia leku.

Kiedy nie należy stosować tego leku

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

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

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Eksunbi

- Substancją czynną leku jest ustekinumab. Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu.
- Pozostałe składniki to: histydyna, histydyny chlorowodorek jednowodny, polisorbit 80 (E 433), sacharoza, woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Eksunbi i co zawiera opakowanie

Lek Eksunbi jest przezroczystym, bezbarwnym do jasnożółtego roztworem do wstrzykiwań. Roztwór może zawierać niewielką ilość półprzezroczystych lub białych cząsteczek białek. Lek jest dostarczany w tekturowym opakowaniu zawierającym pojedynczą dawkę leku w szklanej ampułkostrzykawce o pojemności 1 ml. Każda ampułkostrzykawka zawiera 90 mg ustekinumabu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

Samsung Bioepis NL. B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Holandia

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas
Tel: +370 5 2636 037

България

Сандоз България КЧТ
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S
Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS MONOΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
Tel: +371 67 892 006

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.
Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.
Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Identyfikowalność:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: MM/RRRR

Inne źródła informacji

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

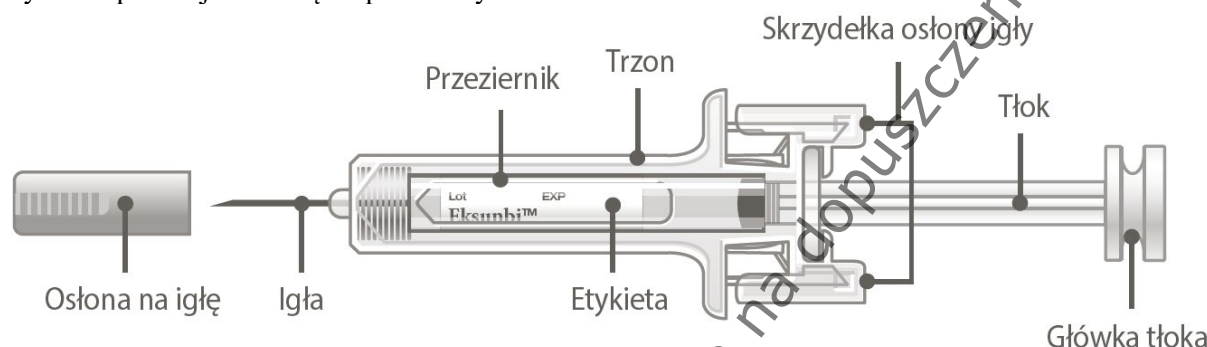
Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Instrukcje dotyczące podawania leku

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

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

Rycina 1 pokazuje budowę ampułkostrzykawki.



Rycina 1

1. Należy sprawdzić liczbę ampułkostrzykawk i przygotować materiały:

Przygotowania do użycia ampułkostrzykawki:

- Wyjąć ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) z lodówki. Należy pozostawić ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) bez opakowania na około pół godziny. Pozwoli to na uzyskanie przez roztwór temperatury odpowiedniej do wstrzyknięcia (temperatura pokojowa). Nie podgrzewać ampułkostrzykawki w żaden inny sposób (na przykład nie podgrzewać jej w kuchence mikrofalowej ani w gorącej wodzie). Nie zdejmować osłony igły, dopóki roztwór w ampułkostrzykawce nie osiągnie temperatury pokojowej
- Należy trzymać ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę) za jej trzon kierując osłoniętą igłą do góry
- Nie należy chwycić główki tłoka, tłoka, skrzydełek osłony igły czy osłony na igłę.
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Nie należy zdejmować osłony igły wcześniej niż instrukcja to zaleca

Należy sprawdzić ampułkostrzykawkę (ampułkostrzykawkę), aby upewnić się:

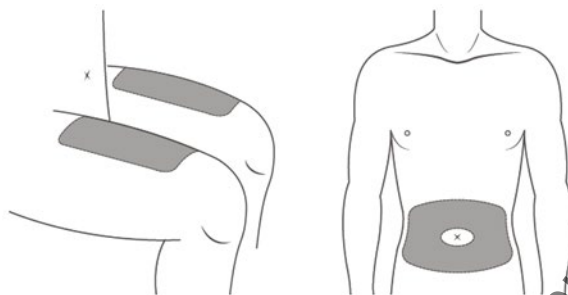
- czy liczba ampułkostrzykawk i ich zawartość jest prawidłowa
 - jeżeli wymagana dawka wynosi 90 mg, pacjent otrzyma jedną ampułkostrzykawkę zawierającą 90 mg leku Eksunbi
- czy jest to na pewno właściwy lek
- czy nie minął termin ważności leku
- czy ampułkostrzykawka nie jest uszkodzona
- czy roztwór w ampułkostrzykawce jest przezroczysty, bezbarwny do jasnożółtego
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ przebarwieniu, zmętnieniu i nie zawiera żadnych obcych cząstek
- czy roztwór w ampułkostrzykawce nie uległ zamrożeniu.

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

2. Należy wybrać i przygotować miejsce wstrzyknięcia leku:

Wybór miejsca wstrzyknięcia (patrz rycina 2)

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



*Powierzchnie zaznaczone na szaro są zalecanymi miejscami do wstrzyknięcia

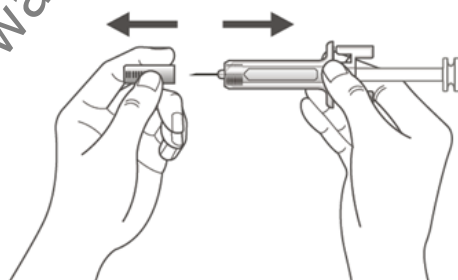
Rycina 2

Przygotowanie miejsca wstrzyknięcia leku.

- Należy dokładnie umyć ręce ciepłą wodą z mydłem
- Miejsce wstrzyknięcia na skórze należy przetrzeć gazikiem do odkażania
- **Nie należy** dotykać miejsca wstrzyknięcia ponownie przed wykonaniem wstrzyknięcia
- **Nie należy** wachlować ani dmuchać na czyszczony obszar

3. Usunąć osłonę z igły (patrz rycina 3):

- **Nie** należy zdejmować osłony igły do czasu, gdy pacjent będzie przygotowany do wstrzyknięcia leku
- Należy wziąć ampułkostrzykawkę, chwytając jedną ręką za trzon
- Zdjąć osłonę igły prostym ruchem i wyrzucić, nie dotykając tłoka



Rycina 3

- Można czasem zauważyć pęcherzyki powietrza w ampułkostrzykawkę lub kroplę płynu na końcu igły. Jest to normalne i nie należy ich usuwać
- Nie dotykać igły palcami, ani igłą innych przedmiotów
- Nie używać ampułkostrzykawki, jeśli upadła bez założonej osłony na igłę. Jeśli to się zdarzy, należy zgłosić się do lekarza lub farmaceuty
- Należy wstrzyknąć lek natychmiast po zdjęciu osłony na igłę.

4. Należy wstrzyknąć dawkę leku:

- Należy chwycić ampułkostrzykawkę jedną ręką pomiędzy palcem środkowym, a wskazującym oraz położyć kciuk na główce tłoka, a drugą ręką delikatnie uchwycić oczyszczoną skórę pomiędzy kciukiem, a palcem wskazującym. Nie uciskać skóry zbyt mocno
- Nie należy nigdy pociągać za tłok
- Prostym, szybkim ruchem wprowadzić igłę w uchwyconą warstwę skóry, tak głęboko jak to możliwe (patrz rycina 4)



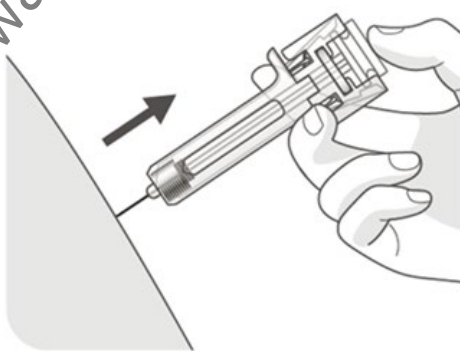
Rycina 4

- Wstrzyknąć całą ilość leku, naciskając tłok do momentu, aż główka tłoka znajdzie się całkowicie między skrzydełkami osłony igły (patrz rycina 5)



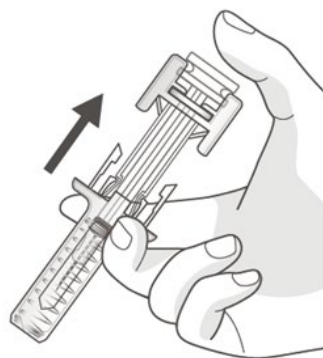
Rycina 5

- Gdy tłok został wciśnięty do końca, należy, utrzymując nacisk na główkę tłoka, wyjąć igłę i puścić skórę (patrz rycina 6)



Rycina 6

- Powoli zdejmować kciuk z główki tłoka, aby pozwolić pustej strzykawce przesunąć się do góry aż cała igła schowa się w osłonie, tak jak to pokazuje rycina 7:



Rycina 7

5. Po wstrzyknięciu:

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

6. Usuwanie:

- Zużyte strzykawki należy umieścić w pojemniku odpornym na przedziurawienie, takim jak pojemnik na zużyte igły i ostrza (rycina 8). Nigdy nie używać ponownie strzykawek, ze względu na bezpieczeństwo i zdrowie pacjenta oraz bezpieczeństwo innych. Pojemnika należy pozbyć się zgodnie z lokalnymi przepisami
- Odkazające gaziki oraz inne przedmioty mogą zostać wyrzucone do śmietnika.



Rycina 8