|  |
| --- |
| Prezentul document conține informațiile aprobate referitoare la produs pentru Uzpruvo, cu evidențierea modificărilor aduse de la procedura anterioară care au afectat informațiile referitoare la produs (EMA/VR/0000255737).Mai multe informații se pot găsi pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/uzpruvo> |

**ANEXA I**

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

 Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs pe o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare ml conține polisorbat 80 0,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Boala Crohn

Uzpruvo este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată până la severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la tratamentele convenționale, fie la antagoniști TNFα, sau aceste tratamente le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Uzpruvo concentrat pentru soluție perfuzabilă este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea şi supravegherea medicilor cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul bolii Crohn. Uzpruvo concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie utilizat doar pentru administrarea intravenoasă a dozei de inducție.

Doze

*Boală Crohn*

Tratamentul cu Uzpruvo se va iniția cu o singură doză intravenoasă în funcție de greutatea corporală. Soluția perfuzabilă se va obține din numărul de flacoane de Uzpruvo 130 mg după cum este indicat în Tabelul 1 (vezi pct. 6.6 pentru preparare).

*Tabelul 1 Doza intravenoasă inițială de Uzpruvo*

| **Greutatea corporală a pacientului în****momentul administrării** | **Doza** **recomandatăa** | **Numărul de flacoane** **De Uzpruvo 130 mg** |
| --- | --- | --- |
| ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg pâna la ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |

aAproximativ 6 mg/kg

Prima doză subcutanată trebuie să se administreze în săptămâna 8 după doza intravenoasă. Pentru dozele schemei ulterioare de tratament administrat subcutanat, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Uzpruvo soluție injectabilă (flacon) și soluție injectabilă în seringă preumplută.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţa renală şi hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandari privind dozajul.

*Copii şi adolescenţi*

Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea ustekinumab în tratamentul bolii Crohn la copii şi adolescenţi cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Uzpruvo 130 mg trebuie administrat exclusiv pe cale intravenoasă. Administrarea trebuie să se facă în decurs de minimum o oră. Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţie activă, cu importanţă clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Infecţii

Ustekinumab poate avea potenţialul de a creşte riscul infecţiilor şi de a reactiva infecţiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecţii grave bacteriene, fungice şi virale la pacienţii care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita provocată de listeria, pneumonia provocată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita provocată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienţii trataţi cu ustekinumab.

Utilizarea medicamentului Uzpruvo trebuie făcută cu precauţie la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu Uzpruvo, pacienţii trebuie evaluaţi pentru infecţia tuberculoasă. Uzpruvo nu trebuie administrat pacienţilor cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecţiei tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de Uzpruvo. De asemenea, la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu Uzpruvo. Pacienţii care utilizează Uzpruvo trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului şi după tratament.

Pacienţii trebuie instruiţi să ceară sfatul medicului dacă observă semne şi simptome sugestive ale unei infecţii. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat şi Uzpruvo nu mai trebuie administrat până la dispariţia infecţiei.

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potenţial de a creşte riscul de afecţiuni maligne. Unii dintre pacienţii care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă, au dezvoltat afecţiuni maligne cutanate şi necutanate (vezi pct. 4.8). Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienţi cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienţii care dezvoltă afecţiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea medicamentului Uzpruvo la aceşti pacienţi trebuie făcută cu precauţie.

Toţi pacienţii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienţii cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA (psoralen și ultraviolete A), trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului de piele (vezi pct. 4.8).

Reacţii de hipersensibilitate respiratorii şi sistemice

*Sistemice*

După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia şi angioedemul. Dacă apare o reacţie anafilactică sau o altă reacţie de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea medicamentului Uzpruvo trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

Reacţii asociate perfuzării

În studiile clinice, au fost observate reacţii asociate perfuzării (vezi pct. 4.8). Reacţii grave asociate perfuzării, printre care reacţii anafilactice la perfuzie, au fost raportate după punerea pe piaţă. Dacă este observată o reacţie gravă sau cu potenţial letal, trebuie instituită terapie adecvată, iar tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt.

*Respiratorii*

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piaţă, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltraţii interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie iniţiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piaţă. În timpul tratamentului cu ustekinumab trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu Uzpruvo. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu Uzpruvo trebuie întrerupt timp de minimum 15 săptămâni după ultima doză şi poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptamâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informaţii suplimentare şi îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de doisprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienţii care utilizează Uzpruvo pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu Uzpruvo nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea ustekinumabîn asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. Este necesară prudenţă când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu Uzpruvo sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nu a fost evaluat la pacienţii care au efectuat imunoterapie pentru alergie. Nu se cunoaşte dacă Uzpruvo poate influenţa imunoterapia pentru alergie.

Afecţiuni cutanate grave

La pacienţii cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenţi la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu Uzpruvo trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacţie adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

În general, comparativ cu pacienţii mai tineri, la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferenţe în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceştia au un răspuns diferit comparativ cu pacienţii mai tineri. Deoarece la populaţia vârstnică există în general o incidenţă mai crescută a infecţiilor, se recomandă prudenţă în tratamentul vârstnicilor.

Conținut de sodiu

Uzpruvo conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”. Uzpruvo este însă diluat în clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție perfuzabilă. Acest lucru trebuie luat în cosiderare la pacienții care au o dietă hiposodată (vezi pct. 6.6).

Polisorbați

Acest medicament conține polisorbat 80 10,4 mg în fiecare flacon, care este echivalent cu 0,4 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Uzpruvo (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de doisprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populaţie de pacienţi din studii clinice de fază 3 cu ustekinumab, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacţiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minimum 100 pacienţi (> 5% din populaţia studiată) au fost trataţi concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minimum 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influenţată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină şi corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenţi anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienţii care utilizează concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și cele pentru colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu

rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc

crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra naşterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de doisprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern uman în cantităţi foarte mici. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptaţi, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu Uzpruvo, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului faţă de beneficiul terapiei cu Uzpruvo pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Uzpruvo nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienţii adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi uşoare şi nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacţie adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacţiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranţă descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 şi fază 3 efectuate la 6709 pacienţi (4135 cu psoriazis şi/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 şi respectiv 838 de pacienţi cu psoriazis).

Tabelul 2 prezintă lista reacţiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum şi reacţiile adverse raportate după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi după frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 2: Lista reacţiilor adverse*

| **Aparate, Sisteme şi Organe** | **Frecvenţă:** | **Reacţii adverse** |
| --- | --- | --- |
| Infecţii şi infestări  | Frecvente:Mai puţin frecvente: | infecţii ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzităcelulită, infecţii dentare, herpes zoster, infecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente:Rare: | reacţii de hipersensibilitate (inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)reacţii de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem) |
| Tulburări psihice | Mai puţin frecvente: | depresie |
| Tuburări ale sistemului nervos | Frecvente:Mai puţin frecvente: | ameţeli, cefaleeparalizie facială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente:Mai puţin frecvente:Rare:Foarte rare: | durere orofaringealăcongestie nazalăalveolită alergică, pneumonie eozinofilicăpneumonie organizată\* |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: | diaree, greaţă, vărsături |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente:Mai puţin frecvente:Rare:Foarte rare: | pruritpsoriazis pustular, exfoliere cutanată, acneedermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizarepemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente:Foarte rare: | durere de spate, mialgie, artralgiesindrom similar lupusului |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente:Mai puţin frecvente: | fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectăriireacţii la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, induraţie, tumefacţie şi prurit), astenie |
| \* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii. |

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*

În studiile placebo controlate efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienţii trataţi cu ustekinumab şi cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab, şi de 1,34 la pacienţii la care s-a administrat placebo. Infecţiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecţii grave la 930 pacient-ani de urmărire) şi 0,03 la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (15 infecţii grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvenţa de apariţie a infecţiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab şi frecvenţa infecţiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (199 infecţii grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecţiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienţii cu tuberculoză latentă care au fost trataţi concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

*Afecţiuni maligne*

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, incidenţa afecţiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienţii trataţi cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienţii cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidenţa cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (4 pacienţi la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienţii care au utilizat placebo (2 pacienţi la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn şi 1,0 ani pentru studiile la pacienţi cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecţiuni maligne, excluzând cancerele cutanate de alt tip decât melanomul malign, la 62 pacienţi la 11561 pacient-ani de urmărire (incidenţă de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab). Incidenţa afecţiunilor maligne raportată la pacienţii trataţi cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidenţa din populaţia generală (rata incidenţei standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcţie de vârstă, sex şi rasă). Afecţiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, cancerul colorectal, melanomul malign şi neoplasmul mamar. Incidenţa cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (56 de pacienţi la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienţii cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populaţiei generale (vezi pct. 4.4).

*Reacţii de hipersensibilitate* *și asociate perfuzării*

În cadrul studiilor cu inducție intravenoasă pentru boală Crohn și colită ulcerativă, nu au fost raportate evenimente de anafilaxie sau alte reacții grave asociate perfuzării după administrarea primei doze intravenoase unice. În aceste studii, 2,2% din cei 785 pacienți la care s-a administrat placebo și 1,9% din cei 790 de pacienți tratați cu doza recomandată de ustekinumab au raportat evenimente adverse care au apărut în timpul sau în decurs de o oră după administrarea perfuziei. După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii grave asociate perfuzării, printre care reacţii anafilactice la perfuzie (vezi pct. 4.4).

*Copii și adolescenți*

*Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci*

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de până la 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne şi simptome ale reacţiilor adverse şi trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Uzpruvo este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 şi IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 şi IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafaţa celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafaţa celulei. Prin urmare, este puţin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 şi/sau IL-23. IL-12 şi IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele şi celulele dendritice şi ambele citokine participă la funcţia imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) şi participă la diferenţierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 şi IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică și boală Crohn.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 şi IL-23, se presupune că ustekinumab îşi exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică și boală Crohn prin întreruperea căilor citokinelor Th1 şi Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriasis (PHOENIX 2), pacienţii adulți care au fost trataţi cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât şi la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporţii similare de pacienţi adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici şi antitetanos, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienţilor trataţi cu ustekinumab şi la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

*Boală Crohn*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi tabelul 1, pct. 4.2), o doză fixă de ustekinumab 130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNFα. Aproximativ 48% dintre pacienți au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNFα, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNFα. În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNFα.

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare, și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNFα (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNFα (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 3). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

*Tabelul 3: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **UNITI-1***\** | **UNITI-2***\*\** |
|  | **Placebo****N** **=** **247** | **Doza recomandată de ustekinumab****N** **=** **249** | **Placebo****N** **=** **209** | **Doza recomandată de ustekinumab****N = 209** |
| Remisiune clinică, săptămâna 8 | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)a | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6 | 53 (21,5%)  | 84 (33,7%)b | 60 (28,7%)  | 116 (55,5%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8 | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)a | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3 | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)b | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 6 | 75 (30,4%)  | 109 (43,8%)b | 81 (38,8%)  | 135 (64,6%)a |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinicăRăspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte\* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNFα\*\* Pacienți cu eșec la terapii convenționalea p < 0,001b p < 0,01 |

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2 din RCP-ul Uzpruvo soluție injectabilă (flacon) și soluție injectabilă în seringă preumplută).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 4).

*Tabelul 4: Menținerea răspunsului clinic și al remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo\*****N** **=** **131†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 8 săptămâni N** **=** **128†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 12 săptămâni****N** **=** **129†** |
| Remisiune clinică  | 36% | 53%a | 49%b |
| Răspuns clinic  | 44% | 59%b | 58%b |
| Remisiune clinică în absența corticosteroizilor  | 30% | 47%a | 43%c |
| Remisiune clinică la pacienții: |  |  |  |
| în remisiune la începutul terapiei de întreținere  | 46% (36/79) | 67% (52/78)a | 56% (44/78) |
| proveniți din studiul CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)c | 57% (41/72) |
| netratați anterior cu Anti-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)c | 57% (30/53) |
| proveniți din studiul CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică\* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.† Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere‡ Pacienți care au eșuat la terapia convențională dar nu și la terapia cu anti-TNFα§ Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFαa p < 0,01b p < 0,05c nominal semnificativ (p < 0,05) |

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienţii care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre cei 567 pacienţi care au intrat şi au fost trataţi cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică şi răspunsul la tratament au fost, în general, menţinute până în săptămâna 252 atât pentru pacienţii la care terapiile cu TNF au eşuat, cât şi pentru pacienţii la care terapiile convenţionale au eşuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranţă în cazul pacienţilor cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

*Endoscopie*

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab (n = 155, modificarea medie = ‑2,8) comparativ cu grupul placebo (n = 97, modificarea medie = ‑0,7, p = 0,012).

*Răspunsul fistulei*

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de ≥ 50% a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au primit placebo.

*Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii interstinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea calităţii vieţii corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menţinută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. La pacienţii cu boala Crohn formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată cu clearance crescut al ustekinumab. Nu s-a observat o scădere a eficacităţii. Nu există nicio corelaţie aparentă între prezenţa anticorpilor anti-ustekinumab şi apariţia reacţiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

În urma dozei de inducție intravenoase recomandate, mediana concentrației plasmatice maxime de

ustekinumab observată la o oră după perfuzie, a fost de 126,1 μg/ml la pacienții cu boală Crohn.

Distribuţie

Volumul de distribuţie median în timpul fazei terminale (Vz) după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaşte calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi/kg. Timpul de înjumătăţire (t1/2) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienţii cu boală Crohn, psoriazis și/sau artrită psoriazică, cu variaţii de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis şi artrită psoriazică.

Liniaritate

Expunerea sistemică la ustekinumab (Cmax şi ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporţional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg şi 4,5 mg/kg.

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienţii cu disfuncţii renale sau hepatice. Nu au fost efectuate studii specifice pentru pacienți vârstnici sau copii și adolescenți cu ustekinumab administrat intravenos.

La pacienții cu boală Crohn, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul, și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică versus celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 şi/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influenţat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării, incluzând şi evaluările de siguranţă farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării efectuate la maimuţele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi şi nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog faţă de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la şoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienţilor cu psoriazis şi au avut ca rezultat concentraţii plasmatice maxime la maimuţe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenţei unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucişată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

EDTA disodic dihidrat

Histidină

Monoclorhidrat de histidină

Metionină

Polisorbat 80 (E433)

Zahăr

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente. Uzpruvo trebuie diluat doar cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%). Uzpruvo nu trebuie

administrat concomitent cu alte medicamente în aceeași linie intravenoasă.

**6.3 Perioada de valabilitate**

18 luni

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 8 ore la o temperatură de 15-25°C.

Din punct de vedere microbiologic, dacă metoda de diluare nu exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu este utilizat imediat, timpul și

condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

Flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei până la 30°C pentru o singură perioadă maximă de până la 7 zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină. Odată ce un flacon a fost păstrat la temperatura camerei (până la 30°C), aceasta nu trebuie reintrodus în frigider. Eliminați flaconul păstrat la temperatura camerei dacă nu este utilizat în termen de 7 zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct 6.3.

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

26 ml soluţie injectabilă în flacon de sticlă de tip I, cu capacitate de 30 ml, închis cu dop acoperit din cauciuc bromobutilic. Uzpruvo este disponibil în ambalaj cu 1 flacon.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţini de manipulare**

Soluţia din flaconul cu Uzpruvo nu trebuie agitată. Înaintea administrării subcutanate, soluţia trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi practic lipsită de particule vizibile. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluţia este înghețată, prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule vizibile.

Diluarea

Uzpruvo concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat și preparat de un specialist din

domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Uzpruvo necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct 4.2, tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Uzpruvo conține ustekinumab 130 mg. Utilizați numai flacoane întregi de Uzpruvo.

2. Extrageți și aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Uzpruvo care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Uzpruvo necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml).

3. Extrageți 26 ml de Uzpruvo din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.

4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.

5. Administrați soluția diluată în decurs de minimum o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de opt ore de la diluarea în punga de perfuzie.

6. Folosiți doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,2 microni).

7. Fiecare flacon este de unică folosință și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/23/1784/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 05 ianuarie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

 Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații privind siguranța. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

**2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluţie.

Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml soluţie.

Uzpruvo 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml soluţie.

Ustekinumab este un anticorp monoclonal IgG1к uman complet anti-interleukină (IL) 12/23 produs pe o linie celulară din mielom de origine murină, obţinut prin utilizarea tehnologiei recombinării ADN-ului.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare ml conține 0,04 mg de polisorbat 80.

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

**3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Soluţie injectabilă.

Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile.

**4. DATE CLINICE**

**4.1 Indicaţii terapeutice**

Psoriazis în plăci

Uzpruvo este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care au prezentat fie rezistenţă, fie contraindicaţii, fie intoleranţă la alte terapii sistemice incluzând ciclosporina, metotrexatul (MTX) sau PUVA (psoralen şi ultraviolete A) (vezi pct. 5.1).

Psoriazis în plăci la copii și adolescenți

Uzpruvo este indicat pentru tratamentul pacienţilor copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe, care nu obțin un control adecvat sau prezintă intoleranţă la alte terapii sistemice sau fototerapii (vezi pct. 5.1).

Artrita psoriazică (APs)

Uzpruvo, în monoterapie sau în asociere cu MTX este indicat pentru tratamentul pacienţilor adulţi cu artrită psoriazică activă care au avut un răspuns insuficient la tratamentul anterior cu medicamente antireumatice non-biologice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB) (vezi pct. 5.1).

Boala Crohn

Uzpruvo este indicat în tratamentul pacienților adulți cu boală Crohn activă, moderată spre severă, care au avut un răspuns necorespunzător, au încetat să mai răspundă sau au dezvoltat intoleranță fie la terapiile convenționale, fie la antagoniști TNFα, fie aceste terapii le sunt contraindicate din punct de vedere medical.

**4.2 Doze şi mod de administrare**

Uzpruvo este recomandat să se utilizeze sub îndrumarea şi supravegherea unor medici cu experienţă în diagnosticarea şi tratamentul afecțiunilor pentru care are indicație Uzpruvo.

Doze

*Psoriazis în plăci*

Posologia recomandată pentru Uzpruvo este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Pacienţi cu greutate corporală > 100 kg*

Pentru pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg, doza iniţială este de 90 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 90 mg administrată 4 săptămâni mai târziu, şi apoi la interval de 12 săptămâni. La aceşti pacienţi, a fost, de asemenea, eficace doza de 45 mg. Cu toate acestea, doza de 90 mg a demonstrat o eficacitate mai mare (vezi pct. 5.1, Tabelul 4).

*Artrită psoriazică (APs)*

Posologia recomandată pentru Uzpruvo este o doză iniţială de 45 mg administrată subcutanat, urmată de o doză de 45 mg la 4 săptămâni, şi apoi la interval de 12 săptămâni. Alternativ, la pacienţii cu o greutate corporală > 100 kg se poate utiliza o doză de 90 mg.

La pacienţii care nu au răspuns după 28 săptămâni de tratament trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului.

*Vârstnici* (≥ 65 ani)

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienţii vârstnici (vezi pct. 4.4).

*Insuficienţă renală şi hepatică*

Uzpruvo nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienţi. Nu pot fi făcute recomandari privind dozajul.

*Copii şi adolescenţi*

Nu a fost stabilită siguranţa şi eficacitatea Uzpruvo la copii cu psoriazis cu vârsta mai mică de 6 ani sau la copii cu artrită psoriazică cu vârsta mai mică de 18 ani. Nu exista date disponibile.

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 ani și peste)*

Doza recomandată de Uzpruvo în funcție de greutatea corporală este indicată mai jos (Tabelele 1 și 2). Uzpruvo trebuie administrat în săptămânile 0 și 4 și ulterior o dată la 12 săptămâni.

*Tabelul 1 Doza recomandată de Uzpruvo în psoriazis la copii și adolescenți*

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea corporală în momentul administrării dozei** | **Doza recomandată** |
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60 kg până la ≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Pentru a calcula volumul injecției (ml) la pacienții < 60 kg, utilizați formula următoare: greutatea corporală (kg) x 0,0083 (ml/kg) sau consultați Tabelul 2. Volumul calculat trebuie rotunjit până la cea mai apropiată valoare de 0,01 ml și trebuie administrat folosind o seringă gradată de 1 ml. Un flacon de 45 mg este disponibil pentru pacienții copii și adolescenți care au nevoie de o doză mai mică de 45 mg.

Tabelul 2 Volumele injecției de Uzpruvo la pacienții copii și adolescenți < 60 kg, cu psoriazis

| **Greutatea corporală în momentul** **administrării dozei (kg)** | **Doza (mg)** | **Volumul injecției (mL)** |
| --- | --- | --- |
| 15 | 11,3 | 0,12 |
| 16 | 12,0 | 0,13 |
| 17 | 12,8 | 0,14 |
| 18 | 13,5 | 0,15 |
| 19 | 14,3 | 0,16 |
| 20 | 15,0 | 0,17 |
| 21 | 15,8 | 0,17 |
| 22 | 16,5 | 0,18 |
| 23 | 17,3 | 0,19 |
| 24 | 18,0 | 0,20 |
| 25 | 18,8 | 0,21 |
| 26 | 19,5 | 0,22 |
| 27 | 20,3 | 0,22 |
| 28 | 21,0 | 0,23 |
| 29 | 21,8 | 0,24 |
| 30 | 22,5 | 0,25 |
| 31 | 23,3 | 0,26 |
| 32 | 24,0 | 0,27 |
| 33 | 24,8 | 0,27 |
| 34 | 25,5 | 0,28 |
| 35 | 26,3 | 0,29 |
| 36 | 27,0 | 0,30 |
| 37 | 27,8 | 0,31 |
| 38 | 28,5 | 0,32 |
| 39 | 29,3 | 0,32 |
| 40 | 30,0 | 0,33 |
| 41 | 30,8 | 0,34 |
| 42 | 31,5 | 0,35 |
| 43 | 32,3 | 0,36 |
| 44 | 33,0 | 0,37 |
| 45 | 33,8 | 0,37 |
| 46 | 34,5 | 0,38 |
| 47 | 35,3 | 0,39 |
| 48 | 36,0 | 0,40 |
| 49 | 36,8 | 0,41 |
| 50 | 37,5 | 0,42 |
| 51 | 38,3 | 0,42 |
| 52 | 39,0 | 0,43 |
| 53 | 39,8 | 0,44 |
| 54 | 40,5 | 0,45 |
| 55 | 41,3 | 0,46 |
| 56 | 42,0 | 0,46 |
| 57 | 42,8 | 0,47 |
| 58 | 43,5 | 0,48 |
| 59 | 44,3 | 0,49 |

Trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă niciun răspuns până la 28 de săptămâni de tratament.

*Boală Crohn*

Ca parte a schemei de tratament, prima doză de Uzpruvo se administrează intravenos. Pentru doza schemei de tratament intravenos, vezi pct 4.2 din RCP-ul Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Prima administrare subcutanată de 90 mg Uzpruvo trebuie să aibă loc în săptămâna 8 după doza intravenoasă. După aceasta, se recomandă administrarea dozei la interval de 12 săptămâni.

Pacienții care răspund inadecvat la 8 săptămâni după administrarea subcutanată a primei doze, pot primi o a doua doză subcutanată în acest moment (vezi pct 5.1).

Pacienții care pierd răspunsul la administrarea la interval de 12 săptămâni pot beneficia de o creștere a frecvenței administrării la interval de 8 săptămâni (vezi pct. 5.1 și pct. 5.2).

Ulterior, pacienții pot beneficia de administrarea la interval de 8 săptămâni sau de 12 săptămâni, în conformitate cu evaluarea clinică (vezi pct 5.1).

Trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului la pacienții care nu prezintă nicio dovadă de beneficii terapeutice după 16 săptămâni de la administrarea dozei de inducție IV sau după 16 săptămâni de la trecerea la doza de întreținere administrată la interval de 8 săptămâni.

Terapia cu imunomodulatoare și/sau corticosteroizi poate fi continuată în timpul tratamentului cu Uzpruvo. La pacienții care au răspuns la tratamentul cu Uzpruvo, doza de corticosteroizi se poate reduce sau terapia se poate întrerupe, în conformitate cu standardul de îngrijire.

În boala Crohn, dacă tratamentul este întrerupt, reluarea tratamentului cu administrare subcutanată la interval de 8 săptămâni este sigură și eficientă.

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct 4.4).

*Insuficiență renală și hepatică*

Ustekinumab nu a fost studiat la aceste grupuri de pacienți. Nu pot fi făcute recomandari privind dozajul.

*Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab pentru tratamentul bolii Crohn la copii cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Uzpruvo 45 mg în flacon sau 45 mg şi 90 mg în seringi preumplute sunt destinate exclusiv injectării subcutanate. Dacă este posibil, zonele de piele acoperite de psoriazis trebuie evitate ca loc de injectare.

După o instruire adecvată în tehnica injectării subcutanate, pacientul sau aparţinătorul acestuia pot injecta Uzpruvo, dacă medicul stabileşte că acestă acţiune este adecvată. Totuşi, medicul trebuie să asigure supravegherea adecvată a pacienţilor. Pacienţii sau aparţinătorii acestora trebuie instruiţi să injecteze cantitatea prescrisă de Uzpruvo, potrivit indicaţiilor din prospect. Instrucţiuni complete pentru administrare sunt oferite în prospect.

Pentru instrucţiuni suplimentare pentru preparare şi precauţii speciale de manipulare, vezi pct. 6.6.

**4.3 Contraindicaţii**

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

Infecţie activă, cu importanţă clinică (de exemplu, tuberculoză activă, vezi pct. 4.4).

**4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare**

Trasabilitate

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul de lot al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Infecţii

Ustekinumab poate avea potenţialul de a creşte riscul infecţiilor şi de a reactiva infecţiile latente.

În studiile clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă la pacienții cu psoriazis, au fost observate infecţii grave bacteriene, fungice şi virale la pacienţii care au fost tratați cu ustekinumab (vezi pct. 4.8).

Au fost raportate infecţii oportuniste, inclusiv reactivarea tuberculozei, alte infecții bacteriene oportuniste (inclusiv infecții micobacteriene atipice, meningita provocată de listeria, pneumonia provocată de legionella și nocardioză), infecții fungice oportuniste, infecții virale oportuniste (inclusiv encefalita provocată de herpes simplex 2) și infecții parazitare (inclusiv toxoplasmoză oculară) la pacienţii trataţi cu ustekinumab.

Utilizarea medicamentului Uzpruvo trebuie făcută cu precauţie la pacienţii cu infecţii cronice sau cu antecedente de infecţii recurente (vezi pct. 4.3).

Înainte de a începe tratamentul cu Uzpruvo, pacienţii trebuie evaluaţi pentru infecţia tuberculoasă. Uzpruvo nu trebuie administrat pacienţilor cu forme active de tuberculoză (vezi pct. 4.3). Tratamentul infecţiei tuberculoase latente trebuie început înaintea administrării de Uzpruvo. De asemenea, la pacienţii cu antecedente de tuberculoză latentă sau activă la care nu poate fi confirmată o cură de tratament adecvat, terapia antituberculoasă trebuie avută în vedere înaintea începerii tratamentului cu Uzpruvo. Pacienţii care utilizează Uzpruvo trebuie monitorizaţi atent pentru semne şi simptome de tuberculoză activă în timpul tratamentului şi după tratament.

Pacienţii trebuie instruiţi să ceară sfatul medicului dacă observă semne şi simptome sugestive ale unei infecţii. Dacă un pacient dezvoltă o infecţie severă, acesta trebuie să fie atent monitorizat şi Uzpruvo nu mai trebuie administrat până la dispariţia infecţiei.

Afecţiuni maligne

Medicamentele imunosupresoare precum ustekinumab au potenţial de a creşte riscul de afecţiuni maligne. Unii dintre pacienţii care au utilizat ustekinumab în studii clinice și într-un studiu observațional post punere pe piaţă, au dezvoltat afecţiuni maligne cutanate şi necutanate (vezi pct. 4.8).

Riscul de afecțiuni maligne poate fi mai mare la pacienții cu psoriazis care au fost tratați cu alte medicamente biologice în perioada de evoluție a bolii.

Nu s-au efectuat studii care să includă pacienţi cu antecedente de boli maligne sau care să continue tratamentul la pacienţii care dezvoltă afecţiuni maligne în timpul tratamentului cu ustekinumab. Din acest motiv utilizarea medicamentului Uzpruvo la aceşti pacienţi trebuie făcută cu precauţie.

Toţi pacienţii, în special cei cu vârsta peste 60 de ani, pacienţii cu antecedente medicale de terapie imunosupresoare prelungită sau cei cu istoric de tratament PUVA (psoralen și ultraviolete A), trebuie monitorizaţi pentru apariţia cancerului de piele (vezi pct. 4.8).

Reacţii de hipersensibilitate respiratorii şi sistemice

*Sistemice*

După punerea pe piaţă au fost raportate reacţii de hipersensibilitate grave, în unele cazuri la câteva zile după administrare. Au apărut anafilaxia şi angioedemul. Dacă apare o reacţie anafilactică sau o altă reacţie de hipersensibilitate gravă, trebuie instituită o terapie adecvată, iar administrarea medicamentului Uzpruvo trebuie întreruptă imediat (vezi pct. 4.8).

*Respiratorii*

În timpul utilizării ustekinumab după aprobarea de punere pe piaţă, au fost raportate cazuri de alveolită alergică, pneumonie eozinofilică și pneumonie organizată non-infecțioasă. Prezentările clinice au inclus tuse, dispnee și infiltraţii interstițiale după administrarea a una până la trei doze. Urmările grave au inclus insuficiență respiratorie și spitalizare prelungită. Îmbunătățirea stării de sănătate a fost raportată după întreruperea administrării ustekinumab și, în unele cazuri, după administrarea de corticosteroizi. Dacă infecția a fost exclusă și diagnosticul este confirmat, administrarea ustekinumab trebuie întreruptă și trebuie iniţiat tratamentul corespunzător (vezi pct. 4.8).

Evenimente cardiovasculare

Au fost raportate evenimente cardiovasculare, inclusiv infarct miocardic și accident vascular cerebral, la pacienții cu psoriazis expuși la ustekinumab în cadrul unui studiu observațional post punere pe piaţă. În timpul tratamentului cu ustekinumab trebuie evaluați periodic factorii de risc pentru boli cardiovasculare.

Vaccinări

Se recomandă ca vaccinurile virale sau bacteriene vii [cum ar fi vaccinul cu bacilul Calmette-Guérin (BCG)] să nu fie administrate concomitent cu Uzpruvo. Nu s-au efectuat studii specifice la pacienţii cărora li s-au administrat recent vaccinuri virale sau bacteriene vii. Nu există date disponibile cu privire la transmiterea secundară a infecţiei prin vaccinurile vii la pacienţii cărora li se administrează ustekinumab. Înainte de vaccinarea cu vaccinuri vii virale sau bacteriene, tratamentul cu Uzpruvo trebuie întrerupt timp de minimum 15 săptămâni după ultima doză şi poate fi reluat cel mai devreme la 2 săptamâni după vaccinare. Prescriptorii trebuie să consulte Rezumatul Caracteristicilor Produsului vaccinului pentru informaţii suplimentare şi îndrumare pentru o utilizare concomitentă a medicamentelor imunosupresoare post-vaccinare.

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Pacienţii care utilizează Uzpruvo pot primi concomitent vaccinuri inactivate sau vaccinuri non-vii.

Tratamentul pe termen lung cu Uzpruvo nu suprimă răspunsul imun umoral la vaccinurile pneumococic polizaharidic sau antitetanos (vezi pct. 5.1).

Terapie imunosupresoare concomitentă

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea ustekinumabîn asociere cu imunosupresoare, inclusiv medicamente biologice, sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. Este necesară prudenţă când se ia în considerare utilizarea concomitentă a altor imunosupresoare cu Uzpruvo sau când se face trecerea de la alte medicamente biologice imunosupresoare (vezi pct. 4.5).

Imunoterapie

Ustekinumab nu a fost evaluată la pacienţii care au efectuat imunoterapie pentru alergie. Nu se cunoaşte dacă Uzpruvo poate influenţa imunoterapia pentru alergie.

Afecţiuni cutanate grave

La pacienţii cu psoriazis, dermatita exfoliativă a fost raportată după tratamentul cu ustekinumab (vezi pct. 4.8). Pacienţii cu psoriazis în plăci pot dezvolta psoriazis eritrodermic, ca parte a cursului normal al bolii lor, cu simptome care ar putea fi imposibil de distins de dermatita exfoliativă. Ca parte a monitorizării pacientului cu psoriazis, medicii trebuie să fie atenţi la simptomele psoriazisului eritrodermic sau al dermatitei exfoliative. Dacă apar aceste simptome, trebuie instituit tratamentul corespunzător. Tratamentul cu Uzpruvo trebuie întrerupt dacă se suspectează o reacţie adversă la medicament.

Afecțiuni asociate lupusului

Au fost raportate cazuri de afecțiuni asociate lupusului în cazul pacienților tratați cu ustekinumab, inclusiv lupus eritematos cutanat și sindrom similar lupusului. Dacă apar leziuni, în special în zonele pielii care sunt expuse la soare sau dacă leziunile sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală. Dacă diagnosticul de afecțiune asociată lupusului este confirmat, tratamentul cu ustekinumab trebuie întrerupt și trebuie inițiat un tratament adecvat.

Grupe speciale de pacienţi

*Vârstnici (≥ 65 ani)*

În general, comparativ cu pacienţii mai tineri, la pacienţii cu vârsta de 65 de ani şi peste, care au utilizat ustekinumab nu s-au observat diferenţe în ceea ce priveşte siguranţa şi eficacitatea medicamentului în cadrul studiilor clinice pentru indicațiile aprobate; cu toate acestea, numărul de pacienţi cu vârsta de 65 de ani şi peste nu este suficient pentru a stabili dacă aceştia au un răspuns diferit comparativ cu pacienţii mai tineri. Deoarece la populaţia vârstnică există în general o incidenţă mai crescută a infecţiilor, se recomandă prudenţă în tratamentul vârstnicilor.

Polisorbați

*Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă*

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbat 80 în fiecare flacon, care este echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

*Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută*

Acest medicament conține 0,02 mg de polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

*Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută*

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 în fiecare seringă preumplută, care este echivalent cu 0,04 mg/ml. Polisorbații pot cauza reacții alergice.

**4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune**

Vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent cu Uzpruvo (vezi pct. 4.4).

Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.5 și pct. 4.6). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Nu s-au efectuat studii privind interacţiunile la om. În analizele farmacocinetice realizate la o populaţie de pacienţi din studii clinice de fază 3 cu ustekinumab, a fost evaluat efectul administrării concomitente a medicamentelor utilizate cel mai frecvent la pacienţii cu psoriazis (incluzând paracetamol, ibuprofen, acid acetilsalicilic, metformină, atorvastatină, levotiroxină) asupra farmacocineticii ustekinumab. Nu s-au observat indicii privind interacţiunea ustekinumab cu aceste medicamente administrate concomitent. La baza acestei analize stă faptul că minimum 100 pacienţi (> 5% din populaţia studiată) au fost trataţi concomitent cu aceste medicamente, pe durata a minimum 90% din perioada studiului. Farmacocinetica ustekinumab nu a fost influenţată de utilizarea concomitentă de MTX, AINS, 6-mercaptopurină, azatioprină şi corticosteroizi orali la pacienții cu artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă sau de expunerea anterioară la agenţi anti-TNFα în cazul pacienților cu artrită psoriazică sau boală Crohn sau de expunerea anterioară la terapiile biologice (adică agenți anti-TNFα și/sau vedolizumab) în cazul pacienților cu colită ulcerativă.

Rezultatele unui studiu *in vitro* nu sugerează necesitatea ajustării dozei la pacienţii care utilizează concomitent medicamente metabolizate de către CYP450 (vezi pct. 5.2).

În studiile pentru psoriazis, siguranţa şi eficacitatea medicamentului ustekinumab în asociere cu imunosupresoare, inclusiv produse biologice sau fototerapia, nu au fost evaluate. În studiile pentru artrita psoriazică, aparent, utilizarea concomitentă de MTX nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab. În studiile pentru boală Crohn și cele pentru colită ulcerativă, aparent, utilizarea concomitentă de imunosupresoare sau corticosteroizi nu a influenţat siguranţa sau eficacitatea ustekinumab (vezi pct. 4.4).

**4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea**

Femeile aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după întreruperea acestuia.

Sarcina

Datele dintr-un număr moderat de sarcini, colectate prospectiv în urma expunerii la ustekinumab, cu

rezultate cunoscute, incluzând peste 450 de sarcini expuse în primul trimestru, nu indică un risc

crescut de malformații congenitale majore la nou-născut.

Studiile la animale nu indică efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, asupra naşterii sau a dezvoltării postnatale (vezi pct. 5.3).

Cu toate acestea, experiența clinică disponibilă este limitată. Ca o măsură de precauţie, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.

Ustekinumab traversează bariera placentară și a fost depistat în serul sugarilor născuți de către paciente cărora li s-a administrat ustekinumab în timpul sarcinii. Nu se cunoaște impactul clinic al acestui fapt, însă riscul de infecție la sugarii expuși *in utero* la ustekinumab ar putea fi mai mare după naștere. Nu se recomandă administrarea de vaccinuri vii (cum ar fi vaccinul BCG) sugarilor expuși *in utero* la ustekinumab timp de douăsprezece luni după naștere sau până când concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugari devin nedetectabile (vezi pct. 4.4 și pct. 4.5). Dacă există un beneficiu clinic clar pentru sugar, în particular, administrarea unui vaccin viu ar putea fi luată în considerare mai devreme, în cazul în care concentrațiile plasmatice ale ustekinumabului la sugar sunt nedetectabile.

Alăptarea

Datele limitate din literatura de specialitate publicată arată că ustekinumab se excretă în laptele matern uman în cantităţi foarte mici. Nu se cunoaşte dacă ustekinumab se absoarbe sistemic după ingestie. Datorită riscului de apariţie a reacţiilor adverse ale ustekinumab la copiii alăptaţi, trebuie luată o decizie cu privire fie la întreruperea alăptării în timpul tratamentului şi până la 15 săptămâni după tratament, fie la întreruperea terapiei cu Uzpruvo, luând în considerare beneficiul alăptării la sân a copilului faţă de beneficiul terapiei cu Uzpruvo pentru mamă.

Fertilitatea

Nu a fost evaluat efectul ustekinumab asupra fertilităţii la om (vezi pct. 5.3).

**4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje**

Uzpruvo nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje.

**4.8 Reacţii adverse**

Rezumatul profilului de siguranţă

Cele mai frecvente reacţii adverse (> 5%) raportate în fazele controlate ale studiilor clinice efectuate cu ustekinumab la pacienţii adulți cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă au fost nazofaringita și cefaleea. Majoritatea au fost considerate a fi uşoare şi nu au necesitat întreruperea tratamentului cu medicamentul studiat. Cea mai gravă reacţie adversă raportată pentru ustekinumab a fost de tipul reacţiilor grave de hipersensibilitate, inclusiv anafilaxie (vezi pct. 4.4). Profilul general al siguranței a fost similar la pacienții cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă.

Lista reacţiilor adverse sub formă de tabel

Datele de siguranţă descrise mai jos reflectă expunerea la ustekinumab la adulți în 14 studii de fază 2 şi fază 3 efectuate la 6709 pacienţi (4135 cu psoriazis şi/sau artrită psoriazică, 1749 cu boala Crohn și 825 de pacienți cu colită ulcerativă). Acestea includ expunere la ustekinumab în perioada controlată și necontrolată a studiilor clinice timp de minimum 6 luni sau 1 an (4577 și 3253 pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn sau colită ulcerativă) și cu o expunere timp de minimum 4 sau 5 ani (1482 şi respectiv 838 de pacienţi cu psoriazis).

Tabelul 3 prezintă lista reacţiilor adverse raportate în studiile clinice pentru psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă la adulți, precum şi reacţiile adverse raportate după punerea pe piaţă. Reacţiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme şi organe şi după frecvenţă, folosind următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10), frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10), mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100), rare (≥ 1/10000 şi < 1/1000), foarte rare (< 1/10000), cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvenţă, reacţiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravităţii.

*Tabelul 3: Lista reacţiilor adverse*

| **Aparate, Sisteme şi Organe** | **Frecvenţă: Reacţii adverse** |
| --- | --- |
| Infecţii şi infestări | Frecvente: infecţii ale căilor respiratorii superioare, nazofaringită, sinuzităMai puţin frecvente: celulită, infecţii dentare, herpes zoster, infecţii ale căilor respiratorii inferioare, infecţii virale ale căilor respiratorii superioare, infecții micotice vulvovaginale |
| Tulburări ale sistemului imunitar | Mai puţin frecvente: reacţii de hipersensibilitate (inclusiv erupţie cutanată tranzitorie, urticarie)Rare: reacţii de hipersensibilitate grave (inclusiv anafilaxie, angioedem) |
| Tulburări psihice | Mai puţin frecvente: depresie |
| Tuburări ale sistemului nervos | Frecvente: ameţeli, cefaleeMai puţin frecvente: paralizie facială |
| Tulburări respiratorii, toracice şi mediastinale | Frecvente: durere orofaringealăMai puţin frecvente: congestie nazalăRare: alveolită alergică, pneumonie eozinofilicăFoarte rare: pneumonie organizată\* |
| Tulburări gastro-intestinale | Frecvente: diaree, greaţă, vărsături |
| Afecţiuni cutanate şi ale ţesutului subcutanat | Frecvente: pruritMai puţin frecvente: psoriazis pustular, exfoliere cutanată, acneeRare: dermatită exfoliativă, vasculită prin hipersensibilizareFoarte rare: pemfigoid bulos, lupus eritematos cutanat |
| Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv | Frecvente: durere de spate, mialgie, artralgieFoarte rare: sindrom similar lupusului |
| Tulburări generale şi la nivelul locului de administrare | Frecvente: fatigabilitate, eritem la locul injectării, durere la locul injectăriiMai puţin frecvente: reacţii la locul administrării (inclusiv hemoragie, hematom, induraţie, tumefacţie şi prurit), astenie  |
| \* Vezi pct. 4.4, Reacții de hipersensibilitate sistemice și respiratorii. |

Descrierea anumitor reacţii adverse

*Infecţii*

În studiile placebo controlate efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn și colită ulcerativă, frecvențele infecțiilor sau infecțiilor grave au fost similare între pacienţii trataţi cu ustekinumab şi cei la care s-a administrat placebo. În perioada placebo controlată din cadrul acestor studii clinice, frecvența infecțiilor a fost de 1,36 per pacient-an de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab, şi de 1,34 la pacienţii la care s-a administrat placebo. Infecţiile grave au apărut cu o frecvență de 0,03 per pacient-ani de urmărire în grupul tratat cu ustekinumab (30 de infecţii grave la 930 pacient-ani de urmărire) şi 0,03 la pacienţii cărora li s-a administrat placebo (15 infecţii grave la 434 pacient-ani de urmărire) (vezi pct. 4.4).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boala Crohn și colită ulcerativă, reprezentând 11581 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn și 1,0 ani pentru studiile la pacienți cu colită ulcerativă. Frecvenţa de apariţie a infecţiilor a fost de 0,91 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab şi frecvenţa infecţiilor grave a fost de 0,02 per pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (199 infecţii grave la 11581 pacient-ani de urmărire); infecţiile grave raportate au inclus pneumonie, abces anal, celulită, diverticulită, gastroenterită și infecții virale.

În studiile clinice, pacienţii cu tuberculoză latentă care au fost trataţi concomitent cu izoniazidă nu au dezvoltat tuberculoză.

*Afecţiuni maligne*

În perioada placebo controlată din cadrul studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, incidenţa afecţiunilor maligne, excluzând cancerul cutanat de tip non-melanom, a fost de 0,11 per 100 pacient-ani de urmărire pentru pacienţii trataţi cu ustekinumab (1 pacient la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,23 pentru pacienţii cărora li s-a administrat placebo (1 pacient la 434 pacient-ani de urmărire). Incidenţa cancerului cutanat de tip non-melanom a fost de 0,43 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (4 pacienţi la 929 pacient-ani de urmărire) comparativ cu 0,46 la pacienţii care au utilizat placebo (2 pacienţi la 433 pacient-ani de urmărire).

În perioadele controlate şi necontrolate ale studiilor clinice efectuate la pacienţi cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn şi colită ulcerativă, reprezentând 11561 pacient-ani de expunere la 6709 pacienţi, durata mediană de urmărire a fost de 1,0 ani; 1,1 ani pentru studiile la pacienţi cu boală psoriazică, 0,6 ani pentru studiile la pacienți cu boala Crohn şi 1,0 ani pentru studiile la pacienţi cu colită ulcerativă. Au fost raportate afecţiuni maligne, excluzând cancerele cutanate de alt tip decât melanomul malign, la 62 pacienţi la 11561 pacient-ani de urmărire (incidenţă de 0,54 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab). Incidenţa afecţiunilor maligne raportată la pacienţii trataţi cu ustekinumab a fost comparabilă cu incidenţa din populaţia generală (rata incidenţei standardizate = 0,93 [interval de încredere 95%; 0,71, 1,20], ajustată în funcţie de vârstă, sex şi rasă). Afecţiunile maligne cel mai frecvent observate, altele decât cancerul cutanat de alt tip decât melanomul malign au fost cancerul de prostată, melanomul malign, cancerul colorectal şi neoplasmul mamar. Incidenţa cancerului cutanat de alt tip decât melanomul malign a fost de 0,49 la 100 pacient-ani de urmărire la pacienţii trataţi cu ustekinumab (56 de pacienţi la 11545 pacient-ani de urmărire). Raportul dintre pacienţii cu carcinom bazocelular și cei cu carcinom spinocelular (3:1) este comparabil cu raportul estimat în cadrul populaţiei generale (vezi pct. 4.4).

*Reacţii de hipersensibilitate*

În perioadele controlate ale studiilor clinice cu ustekinumab efectuate la pacienţi cu psoriazis şi artrită psoriazică, erupţia cutanată tranzitorie şi urticaria au fost observate la < 1% dintre pacienţi (vezi pct. 4.4).

*Copii și adolescenți*

*Pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste cu psoriazis în plăci*

Siguranța ustekinumab a fost studiată în cadrul a două studii de fază 3 la pacienți copii și adolescenți cu psoriazis în plăci moderat până la sever. Primul studiu a fost efectuat la 110 pacienți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani, tratați pentru o perioadă de până la 60 de săptămâni și al doilea studiu a fost efectuat la 44 de pacienți cu vârste cuprinse între 6 și 11 ani, tratați pentru o perioadă de până la 56 de săptămâni. În general, evenimentele adverse raportate în cadrul acestor 2 studii cu date de siguranță de până la un an au fost similare celor observate în studiile anterioare la adulți cu psoriazis în plăci.

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în [Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).

**4.9 Supradozaj**

În cadrul studiilor clinice au fost administrate intravenos doze unice de până la 6 mg/kg, fără toxicitate limitată de doză. În caz de supradozaj, se recomandă monitorizarea pacientului pentru orice semne şi simptome ale reacţiilor adverse şi trebuie instituit imediat un tratament simptomatic adecvat.

**5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE**

**5.1 Proprietăţi farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: imunosupresoare, inhibitori de interleukină, codul ATC: L04AC05.

Uzpruvo este un medicament biosimilar. Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

Mecanism de acţiune

Ustekinumab este un anticorp monoclonal complet IgG1k uman care se leagă cu specificitate de subunitatea proteică p40 comună a citokinelor umane interleukina (IL)-12 şi IL-23. Ustekinumab inhibă bio-activitatea IL-12 şi IL-23 împiedicând p40 să se lege de receptorul proteic IL-12Rβ1 exprimat pe suprafaţa celulelor imune. Ustekinumab nu se poate lega de IL-12 sau IL-23 care sunt deja legate de receptorii IL-12Rβ1 de pe suprafaţa celulei. Prin urmare, este puţin probabil ca ustekinumab să contribuie la citotoxicitatea mediată de anticorpi sau de complement a celulelor cu receptori pentru IL-12 şi/sau IL-23. IL-12 şi IL-23 sunt citokine heterodimerice secretate de celule prezentatoare de antigen activate, de exemplu macrofagele şi celulele dendritice şi ambele citokine participă la funcţia imună; IL-12 stimulează celulele natural killer (NK) şi participă la diferenţierea celulei-T CD4+ în fenotipul T helper 1(Th1), IL-23 induce calea fenotipului T helper 17 (Th17). Cu toate acestea, reglarea anormală a IL-12 şi IL-23 a fost asociată cu boli imuno-mediate, cum sunt psoriazis, artrită psoriazică și boală Crohn.

Prin legarea la subunitatea comună p40 a IL-12 şi IL-23, se presupune că ustekinumab îşi exercită efectele clinice în psoriazis, artrită psoriazică și boală Crohn prin întreruperea căilor citokinelor Th1 şi Th17, care sunt importante în patologia acestor boli.

La pacienții cu boală Crohn tratamentul cu ustekinumab a avut ca rezultat o scădere a markerilor inflamatori inclusiv a proteinei C reactive (CRP) și a calprotectinei fecale în timpul fazei de inducție, care s-au menținut ulterior pe parcursul fazei de întreținere. CRP a fost evaluată în timpul extinderii studiului și reducerile observate în timpul întreținerii au fost în general susținute până în săptămâna 252.

Imunizare

În timpul extensiei pe termen lung a Studiului 2 pentru Psoriasis (PHOENIX 2), pacienţii adulți care au fost trataţi cu ustekinumab timp de minimum 3,5 ani au prezentat un răspuns în anticorpi atât la vaccinul pneumococic polizaharidic cât şi la cel antitetanos, similar cu un grup de control cu psoriazis la care nu s-a utilizat tratament sistemic. Proporţii similare de pacienţi adulți au dezvoltat titruri protective de anticorpi antipneumococici şi antitetanus, iar titrurile de anticorpi au fost similare în rândul pacienţilor trataţi cu ustekinumab şi la cei din grupul de control.

Eficacitate clinică

*Psoriazis în plăci (adulți)*

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 1996 pacienţi în două studii clinice

randomizate, dublu-orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu psoriazis în plăci, forme moderate până la severe şi care erau selectaţi pentru fototerapie sau terapie sistemică. În plus, un studiu clinic randomizat, orb, controlat activ, a comparat ustekinumab şi etanercept la pacienţii cu psoriazis în plăci, formă moderată până la severă, care au avut un răspuns inadecvat, intoleranţă, sau contraindicaţii la ciclosporină, MTX sau PUVA.

Studiul 1 pentru psoriazis (PHOENIX 1) a evaluat 766 pacienţi. 53% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de aceeaşi doză la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi pentru tratament cu placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Pacienţii randomizaţi iniţial pentru tratament cu ustekinumab, care au avut un răspuns de 75 al Indexului de suprafaţă afectată şi de gravitate a psoriazisului (Psoriasis Area and Severity Index) (îmbunătăţirea PASI cu minimum 75% faţă de valoarea iniţială) în săptămânile 28 şi 40 au fost re-randomizaţi pentru a primi ustekinumab la interval de 12 săptămâni sau la placebo (de exemplu întreruperea terapiei). Pacienţii care au fost re-randomizaţi pentru a primi placebo în săptămâna 40 au reînceput tratamentul cu ustekinumab cu dozajul lor iniţial când au suferit o pierdere de minimum 50% din ameliorarea PASI obţinută în săptămâna 40. Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 76 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 2 pentru psoriazis (PHOENIX 2) a evaluat 1230 pacienţi. 61% dintre aceşti pacienţi erau fie rezistenţi, fie intoleranţi, fie aveau o contraindicaţie la altă terapie sistemică. Pacienţii care au fost randomizaţi pentru tratament cu ustekinumab au primit doze de 45 mg sau 90 mg în săptămânile 0 şi 4, urmată de o doză suplimentară în săptămâna 16. Pacienţii randomizaţi să primească placebo în săptămânile 0 şi 4 au fost trecuţi la ustekinumab (fie 45 mg, fie 90 mg) în săptămânile 12 şi 16.

Toţi pacienţii au fost urmăriţi până la 52 săptămâni după prima administrare a tratamentului studiat.

Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT) a evaluat 903 pacienţi cu forme clinice moderate până la severe care au răspuns inadecvat la, au avut intoleranţă la, sau au avut contraindicaţii pentru alte tratamente sistemice, şi a comparat eficacitatea ustekinumab faţă de etanercept şi a evaluat siguranţa ustekinumab şi etanercept. În cursul perioadei controlate activ a studiului, de 12 săptămâni, pacienţii au fost randomizaţi să primească etanercept (50 mg de două ori pe săptămână), ustekinumab 45 mg în săptămânile 0 şi 4, sau ustekinumab 90 mg în săptămânile 0 şi 4.

Caracteristicile iniţiale ale bolii au fost în general comparabile pentru toate grupele de tratament în studiile de psoriazis 1 şi 2, cu un scor PASI iniţial median de la 17 la 18, o arie a suprafeţei corporale iniţială mediană (ASC ≥ 20) şi un Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii (IDCV) mediu variind de la 10 la 12. Aproximativ o treime (Studiul 1 pentru psoriazis) şi un sfert (Studiul 2 pentru psoriazis) dintre subiecţi au avut Artrită Psoriazică (APs). Un grad similar de severitate a bolii a fost de asemenea observat în Studiul 3 pentru psoriazis.

Criteriul final principal de evaluare din aceste studii a fost proporţia de pacienţi care au atins răspunsul PASI 75 faţă de valoarea iniţială, în săptămâna 12 (vezi Tabelele 4 şi 5).

*Tabelul 4: Rezumatul răspunsului clinic în Studiul 1 pentru Psoriazis (PHOENIX 1) şi Studiul 2 pentru Psoriazis (PHOENIX 2)*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | Săptămâna 122 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) | Săptămâna 283 doze (Săptămâna 0, Săptămâna 4 şi Săptămâna 16) |
|  | PBO | 45 mg | 90 mg | 45 mg | 90 mg |
| **Studiul 1 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 255 | 255 | 256 | 250 | 243 |
| Răspuns PASI 50 N (%)  | 26 (10%) | 213 (84%)a | 220 (86%)a | 228 (91%) | 234 (96%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 8(3%) | 171 (67%)a | 170 (66%)a | 178 (71%) | 191 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 5 (2%) | 106 (42%)a | 94 (37%)a | 123 (49%) | 135 (56%) |
| EGMb liber sau minimal N (%) | 10 (4%) | 151 (59%)a | 156 (61%)a | 146 (58%) | 160 (66%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 166 | 168 | 164 | 164 | 153 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 6 (4%) | 124 (74%) | 107 (65%) | 130 (79%) | 124 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg  | 89 | 87 | 92 | 86 | 90 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 2 (2%) | 47 (54%) | 63 (68%) | 48 (56%) | 67 (74%) |
|  |  |  |  |  |  |
| **Studiul 2 pentru Psoriazis** |  |  |  |  |  |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 410 | 409 | 411 | 397 | 400 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 41 (10%) | 342 (84%)a | 367 (89%)a | 369 (93%) | 380 (95%) |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 15 (4%) | 273 (67%)a | 311 (76%)a | 276 (70%) | 314 (79%) |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 3 (1%) | 173 (42%)a | 209 (51%)a | 178 (45%) | 217 (54%) |
| EGM b liber sau minimal N (%) | 18 (4%) | 277 (68%)a | 300 (73%)a | 241 (61%) | 279 (70%) |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 290 | 297 | 289 | 287 | 280 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 12 (4%) | 218 (73%) | 225 (78%) | 217 (76%) | 226 (81%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 120 | 112 | 121 | 110 | 119 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 3 (3%) | 55 (49%) | 86 (71%) | 59 (54%) | 88 (74%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu placebo (PBO)b EGM = Evaluarea Globală a Medicului |

*Tabelul 5: Rezumatul răspunsului clinic la Săptămâna 12 în Studiul 3 pentru psoriazis (ACCEPT)*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **Studiul 3 pentru psoriazis** |
| Etanercept24 de doze(50 mg de două ori pe săptămână) | Ustekinumab2 doze (Săptămâna 0 şi Săptămâna 4) |
| 45 mg | 90 mg |
| Numărul de pacienţi randomizaţi | 347 | 209 | 347 |
| Răspuns PASI 50 N (%) | 286 (82%) | 181 (87%) | 320 (92%)a |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 197 (57%) | 141 (67%)b | 256 (74%)a |
| Răspuns PASI 90 N (%) | 80 (23%) | 76 (36%)a | 155 (45%)a |
| EGM liber sau minimal N (%) | 170 (49%) | 136 (65%)a | 245 (71%)a |
| Numărul de pacienţi ≤ 100 kg | 251 | 151 | 244 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 154 (61%) | 109 (72%) | 189 (77%) |
| Numărul de pacienţi > 100 kg | 96 | 58 | 103 |
| Răspuns PASI 75 N (%) | 43 (45%) | 32 (55%) | 67 (65%) |
| a p < 0,001 pentru ustekinumab 45 mg sau 90 mg comparativ cu etanerceptb p = 0,012 pentru ustekinumab 45 mg comparativ cu etanercept |

În Studiul 1 pentru Psoriazis menţinerea PASI 75 a fost în mod semnificativ superioară în grupul de tratament continuu comparativ cu grupul cu tratament întrerupt (p < 0,001). Rezultate asemănătoare au fost observate cu fiecare doză de ustekinumab. La 1 an (în săptămâna 52), 89% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75 comparativ cu 63% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului) (p < 0,001). La 18 luni (în săptămâna 76), 84% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75, comparativ cu 19% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo (întreruperea tratamentului). La 3 ani (în săptămâna 148), 82% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75. La 5 ani (săptămâna 244), 80% dintre pacienţii re-randomizaţi pentru tratamentul de întreţinere aveau un răspuns PASI 75.

La pacienţii re-randomizaţi pentru a primi placebo, şi care au reînceput tratamentul lor iniţial cu ustekinumab după pierderea a ≥ 50% din ameliorarea PASI, 85% dintre aceştia au avut un nou răspuns PASI 75 în decurs de 12 săptămâni după reînceperea terapiei.

În Studiul 1 pentru Psoriazis, la săptămâna 2 şi săptămâna 12, au fost demonstrate ameliorări semnificativ mai mari faţă de nivelul de bază în IDCV (Indice Dermatologic al Calităţii Vieţii) în fiecare grup tratat cu ustekinumab, comparativ cu placebo. Ameliorarea a fost menţinută până în săptămâna 28. Similar, ameliorări semnificative s-au observat în Studiul 2 pentru Psoriazis în săptămâna 4 şi 12, care au au fost menţinute până în săptămâna 24. În Studiul 1 pentru Psoriazis, ameliorările din psoriazisul unghial (Indice de Severitate al Psoriazisului Unghial), componentele fizice şi mentale ale scorurilor SF-36 şi Scala Analog Vizuală a Pruritului (SAV) au fost de asemenea semnificative la fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În Studiul 2 pentru Psoriazis, Scala de Anxietate şi Depresie în Spital (SADS) şi Chestionarul Limitărilor în Muncă (CLM) au fost de asemenea în mod semnificativ îmbunătăţite în fiecare grup de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo.

*Artrită psoriazică (APs) (adulți)*

La pacienţii adulţi cu APs activă, s-a demonstrat că tratamentul cu ustekinumab îmbunătăţeşte semnele şi simptomele, funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate şi reduce rata de progresie a leziunilor articulaţiilor periferice.

Siguranţa şi eficacitatea ustekinumab au fost evaluate la 927 pacienţi în cadrul a două studii clinice randomizate, dublu‑orb, controlate cu placebo, la pacienţi cu APs activă (≥ 5 articulaţii inflamate şi ≥ 5 articulaţii sensibile) în ciuda terapiei cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sau cu medicamente antireumatice modificatoare ale evoluţiei bolii (MARMB). Pacienţii din aceste studii aveau un diagnostic de APs de minimum 6 luni. Au fost înrolaţi pacienţi cu fiecare subtip de APs, inclusiv cu artrită poliarticulară fără dovezi de noduli reumatoizi (39%), spondilită cu artrită periferică (28%), artrită periferică asimetrică (21%), implicare interfalangeală distală (12%) şi artrită mutilantă (0,5%). Peste 70% şi 40% dintre pacienţii din ambele studii aveau entezită şi respectiv dactilită la momentul iniţial. Pacienţii au fost randomizaţi pentru a primi tratament cu ustekinumab 45 mg, 90 mg, sau placebo, subcutanat, în Săptămânile 0 şi 4, urmat de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w). Aproximativ 50% dintre pacienţi au continuat tratamentul cu doze stabile de metotrexat (≤ 25 mg/săptămână).

În Studiul 1 pentru APs (PSUMMIT I) şi Studiul 2 pentru APs (PSUMMIT II), 80% şi respectiv 86% dintre pacienţi au fost trataţi anterior cu MARMB. În Studiul 1, tratamentul anterior cu agenţi antifactor de necroză tumorală (TNF)α nu a fost permis. În studiul 2, majoritatea pacienţilor (58%, n = 180) au fost trataţi anterior cu unul sau mai mulţi agenţi anti-TNFα, iar peste 70% dintre aceştia au întrerupt tratamentul cu anti-TNFα din cauza lipsei de eficacitate sau a intoleranţei în orice moment.

*Semne şi simptome*

Tratamentul cu ustekinumab a condus la îmbunătăţiri semnificative ale măsurilor de activitate a bolii comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Criteriul de evaluare final principal a fost procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns ACR 20 (Colegiul American de Reumatologie) în săptămâna 24. Rezultatele principale referitoare la eficacitate sunt prezentate în Tabelul 6 de mai jos.

*Tabelul 6 Numărul de pacienţi care au obţinut un răspuns clinic în Studiul 1 pentru artrita psoriazică (PSUMMIT I) şi în Studiul 2 (PSUMMIT II) în Săptămâna 24*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Studiul 1 pentru artrita psoriazică** | **Studiul 2 pentru artrita psoriazică** |
|  | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** | **PBO** | **45 mg** | **90 mg** |
| **Numărul de pacienţi randomizaţi** | **206** | **205** | **204** | **104** | **103** | **105** |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 47 (23%) | 87 (42%)a | 101 (50%)a | 21 (20%) | 45 (44%)a | 46 (44%)a |
| Răspuns ACR 50, N (%) | 18 (9%) | 51 (25%)a | 57 (28%)a | 7 (7%) | 18 (17%)b | 24 (23%)a |
| Răspuns ACR 70, N (%) | 5 (2%) | 25 (12%)a | 29 (14%)a | 3 (3%) | 7 (7%)c | 9 (9%)c |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 146 | 145 | 149 | 80 | 80 | 81 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 16 (11%) | 83 (57%)a | 93 (62%)a | 4 (5%) | 41 (51%)a | 45 (56%)a |
| Răspuns PASI 90, N (%) | 4 (3%) | 60 (41%)a | 65 (44%)a | 3 (4%) | 24 (30%)a | 36 (44%)a |
| Răspuns combinat PASI 75 şi ACR 20, N (%) | 8 (5%) | 40 (28%)a | 62 (42%)a | 2 (3%) | 24 (30%)a | 31 (38%)a |
|  |  |  |  |  |  |  |
| **Numărul de pacienţi ≤ 100 kg** | 154 | 153 | 154 | 74 | 74 | 73 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 39 (25%) | 67 (44%) | 78 (51%) | 17 (23%) | 32 (43%) | 34 (47%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 105 | 105 | 111 | 54 | 58 | 57 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 14 (13%) | 64 (61%) | 73 (66%) | 4 (7%) | 31 (53%) | 32 (56%) |
| **Numărul de pacienţi > 100 kg** | 52 | 52 | 50 | 30 | 29 | 31 |
| Răspuns ACR 20, N (%) | 8 (15%) | 20 (38%) | 23 (46%) | 4 (13%) | 13 (45%) | 12 (39%) |
| *Numărul de pacienţi cu ≥ 3% ASCd* | 41 | 40 | 38 | 26 | 22 | 24 |
| Răspuns PASI 75, N (%) | 2 (5%) | 19 (48%) | 20 (53%) | 0 | 10 (45%) | 13 (54%) |
| a p < 0,001b p < 0,05c p = NSd Numărul de pacienţi cu afectare cutanată cauzată de psoriazis ≥ 3% ASC la momentul iniţial  |

Răspunsurile ACR 20, 50 şi 70 s-au îmbunătăţit în continuare sau s-au menţinut până în Săptămâna 52 (Studiul 1 şi 2 în APs) şi Săptămâna 100 (Studiul 1 în APs). În Studiul 1 în APs, un procent de 57% şi 64% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 100 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg. În Studiul 2 în APs, un procent de 47% şi 48% au obţinut răspunsuri ACR 20 în Săptămâna 52 pentru 45 mg şi respectiv 90 mg.

Procentul de pacienţi care au obţinut un răspuns conform criteriilor modificate de răspuns în APs (PsARC) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile tratate cu ustekinumab comparativ cu placebo, în Săptămâna 24. Răspunsurile PsARC s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Un procent mai mare de pacienţi trataţi cu ustekinumab şi care aveau spondilită însoţită de artrită periferică ca prezentare primară, au demonstrat o îmbunătăţire de 50 şi 70 de procente a scorului Indicelui Bath de activitate în spondilita anchilozantă (BASDAI), comparativ cu placebo, în Săptămâna 24.

Răspunsurile observate în grupurile de tratament cu ustekinumab au fost similare atât la pacienţii care primeau terapie simultană cu MTX cât şi la cei fără terapie simultană cu MTX şi s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100. Pacienţii trataţi anterior cu agenţi anti‑TNFα şi care au utilizat ustekinumab au obţinut un răspuns mai bun în Săptămâna 24 comparativ cu pacienţii care au utilizat placebo (răspunsul ACR 20 în Săptămâna 24 pentru dozele de 45 mg şi 90 mg a fost de 37% şi respectiv 34%, comparativ cu placebo 15%; p < 0,05), iar răspunsurile s-au menţinut până în Săptămâna 52.

În Studiul 1 în APs, în săptămâna 24, la pacienţii cu entezită şi/sau dactilită la momentul iniţial, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi dactilită la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. În studiul 2 în APs, în Săptămâna 24, s-a observat o îmbunătăţire semnificativă a scorului pentru entezită şi o îmbunătăţire numerică (fără semnificaţie statistică) a scorului pentru dactilită la grupul tratat cu ustekinumab 90 mg (p = NS) comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor pentru entezită şi dactilită s-au menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

*Răspuns radiologic*

Leziunile structurale la nivelul mâinilor şi picioarelor au fost exprimate prin modificarea scorului total van der Heijde-Sharp (scorul vdH-S), modificat pentru APs prin adăugarea articulaţiilor interfalangiene distale de la mână, comparativ cu momentul iniţial. S-a efectuat o analiză integrată pre-specificată ce a combinat date de la 927 subiecţi din Studiul 1 şi 2 în APs. Ustekinumab a demonstrat o scădere statistic semnificativă a ratei de progresie a leziunilor structurale comparativ cu placebo, măsurată prin modificarea de la momentul iniţial până la Săptămâna 24 a scorului total modificat vdH-S (scorul mediu ± DS a fost de 0,97 ± 3,85 în grupul placebo comparativ cu 0,40 ± 2,11 şi 0,39 ± 2,40 în grupurile de tratament cu ustekinumab 45 mg (p < 0,05) şi, respectiv 90 mg (p < 0,001). Acest efect a fost determinat de Studiul 1 pentru APs. Efectul este considerat demonstrat indiferent de utilizarea concomitentă de MTX şi s-a menţinut până în Săptămânile 52 (analiza integrată) şi 100 (Studiul 1 pentru APs).

*Funcţia fizică şi calitatea vieţii corelată cu starea de sănătate*

Pacienţii trataţi cu ustekinumab au demonstrat o îmbunătăţire semnificativă a funcţiei fizice conform evaluării din Săptămâna 24 prin intermediul Chestionarului de Evaluare a Stării de Sănătate – Indicele de Dizabilitate (HAQ-DI). Procentul de pacienţi care au obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului HAQ-DI faţă de momentul iniţial a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea scorului HAQ-DI comparativ cu momentul iniţial s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În săptămâna 24, a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor DLQI la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, care s-a menţinut până în Săptămânile 52 şi 100.

În Studiul 2 pentru APs a existat o îmbunătăţire semnificativă a scorurilor la Evaluarea Funcţională a terapiei pentru boli cronice - Fatigabilitate (FACIT-F) la grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo, în săptămâna 24. Procentul de pacienţi care a obţinut o îmbunătăţire clinic semnificativă a scorului pentru fatigabilitate (4 puncte la FACIT-F) a fost de asemenea semnificativ mai mare în grupurile de tratament cu ustekinumab comparativ cu placebo. Îmbunătăţirile scorurilor FACIT s-au menţinut până în Săptămâna 52.

Copii şi adolescenţi

Agenţia Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligaţia de depunere a rezultatelor studiilor cu produsul de referință conținând ustekinumab la toate subgrupele de copii şi adolescenţi cu artrită idiopatică juvenilă (vezi pct. 4.2 pentru informaţii privind utilizarea la copii şi adolescenţi).

*Psoriazis în plăci la copii și adolescenți*

S-a demonstrat că ustekinumab îmbunătățește semnele și simptomele, precum și calitatea vieții corelată cu starea de sănătate la copii și adolescenți cu vârsta de 6 ani și peste, cu psoriazis în plăci.

*Pacienții adolescenți (cu vârste între 12 și 17 ani)*

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 110 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, randomizat, dublu orb, controlat cu placebo (CADMUS). Pacienții au fost randomizați să primească fie placebo (n = 37) sau doza recomandată de ustekinumab (vezi pct. 4.2; n = 36) sau jumătate din doza recomandată de ustekinumab (n = 37), prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (o dată la 12 săptămâni). În săptămâna 12, pacienții la care s-a administrat placebo au fost trecuți pe ustekinumab.

Pacienții cu scor PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 și implicare de minimum 10% ASC, care s-au încadrat pentru terapie sistemică sau fototerapie au fost eligibili pentru studiu. Aproximativ 60% dintre pacienți aveau o expunere anterioară la terapie sistemică sau fototerapie convențională. Aproximativ 11% dintre pacienți aveau expunere anterioară la medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția de pacienți care au atins un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) în Săptămâna 12. Criteriile finale secundare de evaluare au inclus PASI 75, PASI 90, modificarea față de valoarea inițială a Indicelui Dermatologic al Calității Vieții (IDCV) la copii şi adolescenţi, modificarea față de valoarea inițială a scorului total al PedsQL (Inventarul privind calitatea vieții la copii și adolescenți) în săptămâna 12. În săptămâna 12, pacienții tratați cu ustekinumab au prezentat o ameliorare semnificativ mai mare a calității vieții corelate cu psoriazisul și starea de sănătate, comparativ cu placebo (Tabelul 7).

Toți pacienții au fost urmăriți pentru eficacitate timp de până la 52 săptămâni după prima administrare a medicamentului de studiu. În săptămâna 4, la prima vizită după momentul inițial, proporția de pacienți cu un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime ale bolii (1) și proporția care a obținut PASI 75 a indicat o delimitare între grupul tratat cu ustekinumab și grupul placebo, atingând un scor maxim în Săptămâna 12. Îmbunătățirea scorurilor PGA, PASI, IDCV și PedsQL s-a menținut până în Săptămâna 52 (Tabelul 7).

*Tabelul 7 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în Săptămâna 12 și Săptămâna 52*

|  |
| --- |
| **Studiul pentru psoriazis la copii și adolescenți (CADMUS)****(cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani)** |
|  | **Săptămâna 12** | **Săptămâna 52** |
| Placebo | Doza recomandată de ustekinumab | Doza recomandată de ustekinumab |
| N (%) | N (%) | N (%) |
| Pacienți randomizați | 37 | 36 | 35 |
| **PGA** |
| PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1) | 2 (5,4%) | 25 (69,4%)a | 20 (57,1%) |
| PGA de vindecare (0) | 1 (2,7%) | 17 (47,2%)a | 13 (37,1%) |
| **PASI** |
| Responderi PASI 75  | 4 (10,8%) | 29 (80,6%)a | 28 (80,0%) |
| Responderi PASI 90  | 2 (5,4%) | 22 (61,1%)a | 23 (65,7%) |
| Responderi PASI 100 | 1 (2,7%) | 14 (38,9%)a | 13 (37,1%) |
| **IDCV** |
| IDCV de 0 sau 1b | 6 (16,2%) | 18 (50,0%)c | 20 (57,1%) |
| **PedsQL** |
| Modificarea față de valoarea inițialăMedia (DS)d | 3,35 (10,04) | 8,03 (10,44)e | 7,26 (10,92) |
| a p < 0,001b IDCV: IDCV este un instrument dermatologic pentru a evalua efectul unei probleme la nivel cutanat asupra calității vieții corelate cu starea de sănătate la pacienți copii și adolescenți, IDCV de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului,c p = 0,002d PedsQL: Scorul total PedsQL este un instrument general privind calitatea vieții corelată cu starea de sănătate, dezvoltat pentru utilizare la pacienți copii și adolescenți. Pentru grupul placebo în Săptămâna 12, N = 36e p = 0,028 |

În timpul perioadei controlate cu placebo până în Săptămâna 12, eficacitatea în cadrul grupului de tratament la doza recomandată, cât și în cadrul grupului tratat cu jumătate din doza recomandată a fost în general comparabilă la criteriul final de evaluare principal (69,4% și, respectiv 67,6%), deși au existat dovezi privind răspunsul corelat cu doza pentru criterii de eficacitate de nivel superior (de exemplu, PGA de vindecare (0), PASI 90). După Săptămâna 12, eficacitatea a fost, în general, superioară și mai bine susținută în grupul tratat cu doza recomandată, comparativ cu grupul tratat cu jumătate din doza recomandată, la care spre sfârșitul fiecărui interval de dozare de 12 săptămâni a fost mai frecvent observată o pierdere modestă a eficacității. Profilurile de siguranță ale dozei recomandate și ale unei jumătăți din doza recomandată au fost comparabile.

*Copii (6-11 ani)*

Eficacitatea ustekinumab a fost studiată la 44 de pacienți pediatrici cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, cu psoriazis în plăci, moderat până la sever, în cadrul unui studiu multicentric, de fază 3, deschis, cu un singur braț de tratament (CADMUS Jr.). Pacienții au fost tratați cu doza recomandată de ustekinumab (vezi secțiunea 4.2; n = 44) prin injectare subcutanată în săptămânile 0 și 4, urmată de administrarea dozei o dată la 12 săptămâni (q12w).

Pentru studiu au fost eligibili pacienții cu PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 și BSA de cel puțin 10%, care au fost candidați pentru terapie sistemică sau fototerapie. Aproximativ 43% dintre pacienți au fost expuși anterior unei terapii sistemice sau fototerapii convenționale. Aproximativ 5% dintre pacienți au fost expuși anterior la un tratament cu medicamente biologice.

Criteriul final de evaluare principal a fost proporția pacienților care au obținut un scor PGA de vindecare (0) sau manifestări minime (1) în săptămâna 12. Criteriile finale de evaluare secundare au inclus PASI 75, PASI 90 și modificarea nivelului de referință al indicelui dermatologic al calității vieții la copii (Children’s Dermatology Life Quality Index - CDLQI) în săptămâna 12. În săptămâna 12, subiecții tratați cu ustekinumab au prezentat îmbunătățiri clinic semnificative în ceea ce privește calitatea vieții legată de psoriazis și starea de sănătate (Tabelul 8).

Toți pacienții au fost monitorizați în ceea ce privește eficacitatea până la 52 de săptămâni de la prima administrare a agentului studiat. Proporția pacienților cu un scor PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1) în săptămâna 12 a fost de 77,3%. Eficacitatea (definită ca PGA de 0 sau 1) a fost observată încă de la prima vizită ulterioară nivelului de referință, în săptămâna 4, iar proporția subiecților care au obținut un scor PGA de 0 sau 1 a crescut până în săptămâna 16 și a rămas apoi relativ stabilă până în săptămâna 52. Îmbunătățirile PGA, PASI și CDLQI s-au menținut până în săptămâna 52 (Tabelul 8).

*Tabelul 8 Rezumatul criteriilor finale de evaluare principale și secundare în săptămâna 12 și în săptămâna 52*

|  |
| --- |
| **Studiu pediatric privind psoriazisul (CADMUS Jr.) (Vârsta între 6 și 11 ani)** |
|  | **Săptămâna 12** | **Săptămâna 52** |
| Doza recomandată de ustekinumab | Doza recomandată de ustekinumab |
| N (%) | N (%) |
| Pacienți participanți | 44 | 41 |
| **PGA** |
| PGA de vindecare (0) sau cu manifestări minime (1) | 34 (77,3%) | 31 (75,6%) |
| PGA de vindecare (0) | 17 (38,6%) | 23 (56,1%) |
| **PASI** |
| Responderi PASI 75 | 37 (84,1%) | 36 (87,8%) |
| Responderi PASI 90 | 28 (63,6%) | 29 (70,7%) |
| Responderi PASI 100 | 15 (34,1%) | 22 (53,7%) |
| **CDLQI**a |
| Pacienți cu CDLQI > 1 la nivelul de referință | (N=39) | (N=36) |
| CDLQI de 0 sau 1 | 24 (61,5%) | 21 (58,3%) |
| a CDLQI: CDLQI este un instrument dermatologic de evaluare a efectului unei probleme de piele asupra calității vieții legate de starea de sănătate a populației pediatrice. Un CDLQI de 0 sau 1 indică faptul că nu există niciun efect asupra calității vieții copilului. |

*Boală Crohn*

Siguranța și eficacitatea ustekinumab au fost evaluate în cadrul a trei studii randomizate, dublu-orb, placebo controlate, multicentrice, desfășurate la pacienți adulți cu boala Crohn activă, moderată până la severă (Index de activitate al bolii Crohn [CDAI] cu un scor între ≥ 220 și ≤ 450). Programul de dezvoltare clinică a constat din două studii cu inducție intravenoasă cu durata de 8 săptămâni (UNITI-1 și UNITI-2) urmate de un studiu de întreținere și retragere, cu administrare subcutanată și cu durata de 44 de săptămâni (IM-UNITI), reprezentând 52 de săptămâni de tratament.

Studiile de inducție au inclus 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) pacienți. Criteriul final de evaluare principal pentru ambele studii de inducție a fost procentul de subiecți cu răspuns clinic (definit ca o scădere a scorului CDAI de ≥ 100 de puncte) în săptămâna 6. Datele referitoare la eficacitate au fost colectate și analizate până în săptămâna 8 pentru ambele studii. A fost permisă administrarea concomitentă, pe cale orală, a unor doze de corticosteroizi, imunomodulatoare, aminosalicilați și antibiotice, iar 75% dintre pacienți au continuat să utilizeze cel puțin unul dintre aceste medicamente. În ambele studii, pacienții au fost randomizați în săptămâna 0 pentru a utiliza o singură administrare intravenoasă, fie la doza în trepte recomandată de aproximativ 6 mg/kg (vezi pct. 4.2 a Rezumatului Caracteristicilor Produsului pentru Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă), o doză fixă de ustekinumab130 mg, fie placebo.

Pacienții din UNITI-1 au înregistrat eșec sau au dezvoltat intoleranță la terapia anterioară anti-TNFα. Aproximativ 48% dintre pacienții au avut eșec la 1 terapie anterioară anti-TNFα, iar 52% au eșuat la 2 sau 3 terapii anterioare anti-TNFα. În acest studiu, 29,1% dintre pacienți au avut un răspuns inițial inadecvat (non-responderi primari), 69,4% au răspuns, dar au pierdut răspunsul (non-responderi secundari), iar 36,4% au demonstrat intoleranță la terapiile anti-TNFα.

Pacienții din UNITI-2 au înregistrat eșec la cel puțin un tratament convențional, incluzând corticosteroizi sau imunomodulatoare, și fie nu fuseseră tratați anterior cu anti-TNFα (68,6%), fie au fost tratați anterior, dar nu au avut eșec la terapia anti-TNFα (31,4%).

În ambele studii UNITI-1 și UNITI-2, o proporție semnificativ mai mare de pacienți au înregistrat răspuns și remisiune clinică în grupul tratat cu ustekinumab comparativ cu placebo (tabelul 9). Răspunsul și remisiunea clinică au fost semnificative chiar începând din săptămâna 3 la pacienții tratați cu ustekinumab și au continuat să se îmbunătățească până în săptămâna 8. În aceste studii de inducție, eficacitatea a fost mai mare și mai bine susținută în grupul tratat la doze în trepte comparativ cu grupul tratat la doza de 130 mg, și prin urmare pentru inducția intravenoasă doza recomandată este cea în trepte.

*Tabelul 9: Inducerea răspunsului clinic și a remisiunii în studiile UNITI-1 și UNITI 2*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **UNITI-1***\** | **UNITI-2***\*\** |
|  | **Placebo****N** **=** **247** | **Doza recomandată de ustekinumab****N** **=** **249** | **Placebo****N** **=** **209** | **Doza recomandată de ustekinumab****N = 209** |
| Remisiune clinică, săptămâna 8 | 18 (7,3%) | 52 (20,9%)a | 41 (19,6%) | 84 (40,2%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 6 | 53 (21,5%)  | 84 (33,7%)b | 60 (28,7%)  | 116 (55,5%)a |
| Răspuns clinic (100 puncte), săptămâna 8 | 50 (20,2%) | 94 (37,8%)a | 67 (32,1%) | 121 (57,9%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptămâna 3 | 67 (27,1%) | 101 (40,6%)b | 66 (31,6%) | 106 (50,7%)a |
| Răspuns de 70 puncte, săptîmâna 6 | 75 (30,4%)  | 109 (43,8%)b | 81 (38,8%)  | 135 (64,6%)a |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca scăderea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinicăRăspunsul de 70 puncte este definit ca o scădere a scorului CDAI cu minimum 70 de puncte\* Pacienți cu eșec la terapii anti-TNFα\*\* Pacienți cu eșec la terapii convenționalea p < 0,001b p < 0,01 |

Studiul privind tratamentul de întreținere (IM-UNITI) a evaluat 388 pacienți care au obținut un răspuns clinic de 100 de puncte în săptămâna 8 de tratament cu ustekinumab în studiile UNITI-1 și UNITI-2. Pacienții au fost randomizați pentru a utiliza un tratament de întreținere administrat subcutanat ce consta fie din ustekinumab 90 mg la interval de 8 săptămâni, ustekinumab 90 mg la interval de 12 săptămâni, fie placebo, timp de 44 de săptămâni (pentru doza de întreținere recomandată, vezi pct. 4.2).

Un procent semnificativ mai mare de pacienți au menținut remisiunea clinică și răspunsul în grupurile de tratament cu ustekinumab, comparativ cu grupul placebo, în săptămâna 44 (vezi tabelul 10).

*Tabelul 10: Menținerea răspunsului clinic și al remisiunii în studiul IM-UNITI (săptămâna 44; 52 săptămâni de la inițierea dozei de inducție)*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | **Placebo\*****N** **=** **131†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 8 săptămâni N** **=** **128†** | **ustekinumab 90** **mg la interval de 12 săptămâni****N** **=** **129†** |
| Remisiune clinică  | 36% | 53%a | 49%b |
| Răspuns clinic  | 44% | 59%b | 58%b |
| Remisiune clinică în absența corticosteroizilor  | 30% | 47%a | 43%c |
| Remisiune clinică la pacienții: |  |  |  |
| în remisiune la începutul terapiei de întreținere  | 46% (36/79) | 67% (52/78)a | 56% (44/78) |
| proveniți din studiul CRD3002‡ | 44% (31/70) | 63% (45/72)c | 57% (41/72) |
| netratați anterior cu Anti-TNFα | 49% (25/51) | 65% (34/52)c | 57% (30/53) |
| proveniți din studiul CRD3001§ | 26% (16/61) | 41% (23/56) | 39% (22/57) |
| Remisiunea clinică este definită printr-un scor CDAI < 150; răspunsul clinic este definit ca reducerea scorului CDAI cu minimum 100 de puncte sau prin remisiune clinică\* Pacienții din grupul placebo erau pacienți care au răspuns la ustekinumab și care au fost randomizați să utilizeze placebo la inițierea terapiei de întreținere.† Pacienți care au avut un răspuns clinic de 100 de puncte la ustekinumab la începutul terapiei de întreținere‡ Pacienți care au eșuat la terapia convențională dar nu și la terapia cu anti-TNFα§ Pacienții care sunt refractari/prezintă intoleranță la terapia cu anti-TNFαa p < 0,01b p < 0,05c nominal semnificativ (p < 0,05) |

În studiul IM-UNITI, 29 din 129 pacienți nu au menținut răspunsul la ustekinumab atunci când au primit tratament la interval de 12 săptămâni și li s-a permis ajustarea dozei pentru a primi ustekinumab la interval de 8 săptămâni. Pierderea răspunsului a fost definită ca un scor CDAI ≥ 220 de puncte și o creștere de ≥ 100 de puncte față de scorul CDAI la momentul inițial. La acești pacienți, remisiunea clinică a fost atinsă de 41,4% dintre pacienți la 16 săptămâni după ajustarea dozei.

Pacienții care nu au înregistrat răspuns clinic la inducția cu ustekinumab în săptămâna 8 a studiilor de inducție UNITI-1 și UNITI-2 (476 pacienți) au intrat în faza ne-randomizată a studiului de întreținere (IM-UNITI) și au utilizat la momentul respectiv o injecție subcutanată cu ustekinumab 90 mg. Opt săptămâni mai târziu, 50,5% dintre pacienți au obținut un răspuns clinic și au continuat să utilizeze doze de întreținere la interval de 8 săptămâni; dintre acești pacienți la care s-a administrat în continuare doza de întreținere, majoritatea au menținut răspunsul (68,1%) și au obținut remisiunea (50,2%) în săptămâna 44, în procente similare pacienților care au răspuns inițial la tratamentul cu ustekinumab.

Din 131 pacienți care au răspuns la tratamentul de inducție cu ustekinumab și au fost randomizați în grupul placebo la începutul studiului de întreținere, 51 au pierdut ulterior răspunsul și au primit ustekinumab 90 mg subcutanat administrat la interval de 8 săptămâni. Majoritatea pacienților care au pierdut răspunsul și au reluat tratamentul cu ustekinumab au făcut acest lucru în termen de 24 de săptămâni după perfuzia de inducție. Dintre acești 51 de pacienți, 70,6% au obținut răspuns clinic, iar 39,2% la sută au obținut remisiune clinică la 16 săptămâni după ce au primit prima doză de ustekinumab administrată subcutanat.

În studiul IM-UNITI, pacienţii care au rămas în studiu până la săptămâna 44 au fost eligibili pentru continuarea tratamentului într-un studiu de extensie. Dintre cei 567 pacienţi care au intrat şi au fost trataţi cu ustekinumab în studiul de extensie, remisiunea clinică şi răspunsul la tratament au fost, în general, menţinute până în săptămâna 252 atât pentru pacienţii la care terapiile cu TNF au eşuat, cât şi pentru pacienţii la care terapiile convenţionale au eşuat.

Nu au fost identificate motive noi de îngrijorare cu privire la siguranţă în cazul pacienţilor cu boală Crohn la care s-a administrat tratamentul timp de până la 5 ani în acest studiu de extensie.

*Endoscopie*

Aspectul endoscopic al mucoasei a fost evaluat în cadrul unui substudiu la 252 pacienți care au fost eligibili, deoarece prezentau activitate endoscopică a bolii la momentul inițial. Criteriul final de evaluare principal a fost modificarea valorii inițiale a Scorului Endoscopic Simplificat de Severitate a bolii pentru Boala Crohn (SES-CD), un scor compus pentru 5 segmente ileo-colonice privind existența/dimensiunea ulcerelor, procentul suprafeței mucoasei acoperite de ulcere, procentul suprafeței mucoasei afectate de orice alte leziuni și prezența/tipul de îngustare/stricturi. În săptămâna 8, după o doză unică de inducție intravenoasă, modificarea scorului SES-CD a fost mai mare în grupul de tratament cu ustekinumab (n = 155, modificarea medie = ‑2,8) comparativ cu grupul placebo (n = 97, modificarea medie = ‑0,7, p = 0,012).

*Răspunsul fistulei*

La un subgrup de pacienți cu fistulă de drenaj la momentul inițial (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) dintre pacienții tratați cu ustekinumab au obținut un răspuns al fistulei în decurs de 44 săptămâni (definit ca o scădere de ≥ 50% a numărului fistulelor de drenaj față de valoarea inițială în studiul de inducție), comparativ cu 5/11 (45,5%) dintre pacienții care au primit placebo.

*Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate*

Calitatea vieții corelată cu starea de sănătate a fost evaluată prin chestionarul de evaluare a bolii inflamatorii interstinale (IBDQ) și chestionarul SF-36. În săptămâna 8, pacienții care au utilizat ustekinumab au demonstrat îmbunătățiri statistic semnificativ superioare și clinic semnificative a scorului total din IBDQ și a scorului rezumat al Componentei Mentale din SF-36, atât în studiul UNITI-1, cât și în studiul UNITI-2, precum și a scorului rezumat al Componentei Fizice din SF-36 în studiul UNITI-2, comparativ cu placebo. Aceste îmbunătățiri au fost, în general, mai bine menținute la pacienții tratați cu ustekinumab în studiul IM-UNITI până în săptămâna 44, comparativ cu placebo. Îmbunătăţirea calităţii vieţii corelată cu starea de sănătate a fost, în general, menţinută în timpul studiului de extensie până în săptămâna 252.

Imunogenicitate

În timpul tratamentului cu ustekinumab se pot dezvolta anticorpi la ustekinumab, majoritatea fiind neutralizanți. Formarea anticorpilor anti-ustekinumab este asociată atât cu clearance crescut, cât şi cu eficacitate redusă a ustekinumab, cu excepţia pacienţilor cu boală Crohn la care nu s-a observat o scădere a eficacităţii. Nu există nicio corelaţie aparentă între prezenţa anticorpilor anti-ustekinumab şi apariţia reacţiilor la locul injectării.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu medicamentul de referință care conține ustekinumab la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți cu boală Crohn (vezi pct 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

**5.2 Proprietăţi farmacocinetice**

Absorbţie

La subiecţii sănătoşi, timpul mediu pentru a atinge concentraţia serică maximă (tmax) a fost de 8,5 zile după o singură administare subcutanată de 90 mg. După o singură administrare subcutanată fie de 45 mg, fie de 90 mg, valorile mediane ale tmax al ustekinumab la pacienţii cu psoriazis au fost comparabile cu cele observate la subiecţii sănătoşi.

Biodisponibilitatea absolută a ustekinumab după o singură administrare subcutanată a fost estimată a fi de 57,2% la pacienţii cu psoriazis.

Distribuţie

Volumul de distribuţie median în timpul fazei terminale (Vz) după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 57 la 83 ml/kg.

Metabolizare

Nu se cunoaşte calea exactă de metabolizare a ustekinumab.

Eliminare

Clearance-ul sistemic (CL) median după o singură administrare intravenoasă la pacienţii cu psoriazis a variat de la 1,99 la 2,34 ml/zi şi kg. Timpul de înjumătăţire (t1/2) plasmatică median al ustekinumab a fost de aproximativ 3 săptămâni la pacienţii cu psoriazis, artrită psoriazică, boală Crohn cu variaţii de la 15 la 32 de zile, în toate studiile de psoriazis şi artrită psoriazică. Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor, clearance-ul aparent (CL/F) şi volumul aparent de distribuţie (V/F) au fost de 0,456 l/zi şi, respectiv 15,7 l, la pacienţii cu psoriaris. Raportul CL/F al ustekinumab nu a fost influenţat de sexul pacientului. Analiza farmacocinetică a populaţiilor a demonstrat existenţa unei tendinţe către un clearance crescut al ustekinumab la pacienţii cu teste pozitive la anticorpi anti-ustekinumab.

Liniaritate

Expunerea sistemică la ustekinumab (Cmax şi ASC) a crescut într-un mod aproximativ proporţional cu doza după o singură administrare intravenoasă de doze cuprinse între 0,09 mg/kg şi 4,5 mg/kg, sau după o singură administrare subcutanată de doze variind aproximativ între 24 mg şi 240 mg la pacienţii cu psoriazis.

Doză unică comparativ cu doze repetate

În general, profilurile concentraţiei serice de ustekinumab în funcţie de timp au fost previzibile după administrarea subcutanată a unei doze unice sau de doze repetate. La pacienții cu psoriazis, concentraţiile serice la starea de echilibru a ustekinumab au fost atinse în săptămâna 28 după dozele subcutanate iniţiale din săptămâna 0 şi 4, urmate de doze la interval de 12 săptămâni. Valoarea mediană a concentraţiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 0,21 μg/ml până la 0,26 μg/ml (45 mg) şi de la 0,47 μg/ml până la 0,49 μg/ml (90 mg). Nu a existat o acumulare aparentă a concentraţiei serice de ustekinumab în timp, când acesta s-a administrat subcutanat la interval de 12 săptămâni.

La pacienții cu boală Crohn, după o doză intravenoasă de ~ 6 mg/kg, începând cu săptămâna 8 a fost administrată o doză subcutanată de întreținere de 90 mg ustekinumab la interval de 8 sau 12 săptămâni. Concentrația de ustekinumab la starea de echilibru a fost atinsă până la începutul celei de a doua doze de întreținere. La pacienţii cu boală Crohn, mediana concentrațiilor plasmatice minime la starea de echilibru a variat de la 1,97 μg/ml până la 2,24 μg/ml și de la 0,61 μg/ml până la 0,76 μg/ml pentru ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni sau respectiv, la interval de 12 săptămâni. Nivelurile minime de ustekinumab la starea de echilibru obținute cu ustekinumab 90 mg administrat la interval de 8 săptămâni au fost asociate cu rate mai mari de remisiune clinică prin comparație cu nivelurile minime la starea de echilibru obținute cu doza de 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni.

Impactul greutăţii corporale asupra farmacocineticii

Într-o analiză farmacocinetică a populaţiilor în care s-au utilizat date provenite de la pacienţi cu psoriazis, greutatea corporală s-a demonstrat a fi cea mai semnificativă variabilă concomitentă care afectează clearance-ul ustekinumab. Raportul CL/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 55% mai mare comparativ cu pacienţii cu greutate ≤ 100 kg. Raportul V/F mediu la pacienţii cu greutate > 100 kg a fost cu aproximativ 37% mai mare comparativ cu pacienţii cu o greutate ≤ 100 kg. Valoarea mediană a concentraţiilor serice minime pentru ustekinumab la pacienţii cu o greutate corporală mai mare (> 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 90 mg a fost comparabilă cu cea a pacienţilor cu o greutate corporală mai mică (≤ 100 kg) din grupul căruia i-a fost administrată doza de 45 mg. Rezultate similare au fost obţinute într-o analiză farmacocinetică populaţională de confirmare în care s-au utilizat date ce proveneau de la pacienţi cu artrită psoriazică.

Ajustarea frecvenţei de administrare a dozelor

La pacienții cu boala Crohn, pe baza datelor observate și a analizelor farmacocinetice populaționale, subiecții randomizați care au încetat să mai răspundă la tratament au avut, în timp, concentrații serice mai mici de ustekinumab comparativ cu subiecții care nu încetaseră să răspundă la tratament. În boala Crohn, ajustarea dozei de la 90 mg administrată la interval de 12 săptămâni la doza de 90 mg la interval de 8 săptămâni a fost asociată cu o creștere a concentrațiilor serice minime de ustekinumab, însoțită de o creștere a eficacității.

Grupe speciale de pacienţi

Nu sunt disponibile date farmacocinetice pentru pacienţii cu disfuncţii renale sau hepatice.

Nu au fost efectuate studii specifice pentru vârstnici.

Farmacocinetica ustekinumab la pacienţii cu psoriazis a fost în general comparabilă la populaţia asiatică şi non-asiatică.

La pacienții cu boală Crohn, variabilitatea clearance-ului ustekinumab a fost influențată de greutatea corporală, valoarea albuminei serice, genul, și statusul anticorpilor la ustekinumab, în timp ce greutatea corporală a fost co-variabila principală care influențează volumul de distribuție. În plus, în boala Crohn, clearance-ul a fost afectat de proteina C reactivă, statusul eșecului la tratamentul cu antagonist TNF și rasă (asiatică versus celelalte rase). Impactul acestor co-variabile s-a situat într-un interval de ± 20% de valori normale sau de referință ale respectivului parametru PK, prin urmare ajustarea dozei nu este justificată în cazul acestor co-variabile. Utilizarea concomitentă a imunomodulatoarelor nu a exercitat un impact semnificativ asupra distribuirii ustekinumab.

În analiza farmacocinetică a populaţiilor, nu au existat indicii cu privire la efectul tutunului sau alcoolului etilic asupra farmacocineticii ustekinumab.

Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârsta între 6 și 17 de ani cu psoriazis tratați cu doza recomandată în funcţie de greutatea corporală au fost în general comparabile cu cele ale populației adulte cu psoriazis tratată cu doza pentru adulți. Concentrațiile serice de ustekinumab la pacienții copii și adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 17 ani cu psoriazis (CADMUS) tratați cu jumătate din doza recomandată în funcţie de greutatea corporală au fost în general mai mici decât cele la adulți.

Reglarea enzimelor CYP450

Efectul IL-12 sau al IL-23 asupra reglării enzimelor CYP450 a fost evaluat într-un studiu *in vitro* utilizând hepatocite umane, care a demonstrat că IL-12 şi/sau IL-23 la valori de 10 ng/ml nu a influenţat activitatea enzimatică a CYP450 uman (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 sau 3A4; vezi pct. 4.5).

**5.3 Date preclinice de siguranţă**

Datele non-clinice nu au evidenţiat niciun risc special (de exemplu toxicitate pentru organele interne) pentru om, pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate şi toxicitatea asupra funcţiei de reproducere şi dezvoltării, incluzând şi evaluările de siguranţă farmacologică. În studiile de toxicitate asupra funcţiei de reproducere şi a dezvoltării efectuate la maimuţele cynomolgus, nu au fost observate efecte adverse nici asupra indicilor de fertilitate la masculi şi nici anomalii congenitale sau toxicitate asupra dezvoltării. Folosind un anticorp analog faţă de IL-12/23, nu au fost observate efecte adverse asupra indicilor de fertilitate feminină la şoareci.

Dozele utilizate în studiile la animale au fost până la de 45 de ori mai mari decât echivalentul celei mai mari doze care urma să fie administrată pacienţilor cu psoriazis şi au avut ca rezultat concentraţii plasmatice maxime la maimuţe, cu valori de 100 de ori mai mari decât cele observate la om.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenicitate cu ustekinumab din cauza absenţei unor modele adecvate pentru un anticorp fără reactivitate încrucişată cu IL-12/23 p40 de la rozătoare.

**6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE**

**6.1 Lista excipienţilor**

Histidină

Monoclorhidrat de histidină

Polisorbat 80 (E433)

Zahăr

Apă pentru preparate injectabile

**6.2 Incompatibilităţi**

În absenţa studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

**6.3 Perioada de valabilitate**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

18 luni

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

3 ani

Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

3 ani

Seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30°C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. Odată scoasă din frigider, înregistrați data eliminării seringii preumplute în spațiul furnizat pe cutia exterioară. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30°C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.

**6.4 Precauţii speciale pentru păstrare**

A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.

A se păstra flaconul sau seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

Dacă este nevoie, seringile preumplute individuale pot fi păstrate la temperatura camerei până la 30°C (vezi pct. 6.3).

**6.5 Natura şi conţinutul ambalajului**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

0,5 ml soluţie injectabilă în flacon de sticlă tip I de 2 ml, închis cu un dop acoperit din cauciuc bromobutilic.

Mărime de ambalaj: 1 flacon

Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

0,5 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută din sticlă de tip I, cu capacitatea de 1 ml, la care este fixat un ac de calibru 29, flanșe extinse pentru degete și dispozitiv de siguranță pasiv pentru ac, un piston prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic) și protecție rigidă pentru ac (RNS).

Mărime de ambalaj:1 seringă preumplută.

Uzpruvo 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

1 ml soluție injectabilă într-o seringă preumplută din sticlă de tip I, cu capacitatea de 1 ml, la care este fixat un ac de calibru 29, flanșe extinse pentru degete și dispozitiv de siguranță pasiv pentru ac, un piston prevăzut cu dop (cauciuc bromobutilic) și protecție rigidă pentru ac (RNS).

Mărimi de ambalaj: 1 sau 2 seringi preumplute.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**6.6 Precauţii speciale pentru eliminarea reziduurilor şi alte instrucţini de manipulare**

Soluţia din flaconul sau seringa preumplută cu Uzpruvo nu trebuie agitată energic. Înaintea administrării subcutanate, soluţia trebuie inspectată vizual pentru a detecta eventuale particule sau modificări de culoare. Soluţia este limpede, incoloră până la galben deschis şi practic lipsită de particule vizibile. Medicamentul nu trebuie folosit dacă soluţia este înghețată, prezintă modificări de culoare sau este tulbure, sau dacă sunt prezente particule vizibile. Înainte de administrare, Uzpruvo trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră). Instrucţiuni detaliate pentru utilizare sunt furnizate în prospectul din ambalaj.

Prin urmare, orice medicament neutilizat rămas în flacon și seringă nu trebuie folosit. Uzpruvo este furnizat în flacon steril pentru o singură utilizare sau în seringă preumplută sterilă pentru o singură utilizare.

Seringa, acul și flaconul nu trebuie reutilizate niciodată. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

La utilizarea flaconului cu doză unică, pentru administrare este recomandată o seringă de 1 ml cu un ac (cu calibru și lungime) de 27G x ½ inci (0,4 x13 mm).

**7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

EU/1/23/1784/003

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/23/1784/001

Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

EU/1/23/1784/004 [1 seringă preumplută]

EU/1/23/1784/002 [2 seringi preumplute]

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI**

Data primei autorizări: 05 ianuarie 2024

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu>.

**ANEXA II**

**A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

**B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA**

**C. ALTE CONDIŢII ŞI CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

**D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANŢII SUBSTANŢEI BIOLOGIC ACTIVE ŞI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele şi adresa fabricantului substanţei biologic active

Alvotech Hf,

Saemundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

Numele şi adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei

Alvotech Hf,

Saemundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIŢII SAU RESTRICŢII PRIVIND FURNIZAREA ŞI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripţie medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIŢII SAU CERINŢE ALE AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

* **Rapoartele periodice actualizate privind siguranţa (RPAS)**

Cerinţele pentru depunerea RPAS privind siguranţa pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referinţă şi frecvenţe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD)menţionată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE şi orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIŢII SAU RESTRICŢII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ŞI EFICACE A MEDICAMENTULUI

* **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activităţile şi intervenţiile de farmacovigilenţă necesare detaliate PMR-ul aprobat şi prezentat în modulul 1.8.2 al autorizaţiei de punere pe piaţă şi orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

* la cererea Agenţiei Europene pentru Medicamente.
* la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informaţii noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilenţă sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**

**ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL**

A. ETICHETAREA

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON (130 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține ustekinumab 130 mg în 26 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

EDTA disodic dihidrat, histidină, monoclorhidrat de histidină, metionină, polisorbat 80, zahăr, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

130 mg/26 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Pentru unică folosință.

Administrare intravenoasă după diluare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE**

 **PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR**

 **NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL**

 **DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/23/1784/005

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE**

**PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON (130 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE**

 **ADMINISTRARE**

Uzpruvo 130 mg concentrat steril

ustekinumab

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

Administrare i.v. după diluare.

A nu se agita.

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

130 mg/26 mL

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU FLACON (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare flacon conține ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Zahăr, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

45 mg/0,5 ml

1 flacon

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE**

 **PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR**

**NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL**

**DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/23/1784/003

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

UZPRUVO 45 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE**

**PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE FLACON (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE**

**ADMINISTRARE**

Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă

ustekinumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

45 mg/0,5 mL

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON** **PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: zahăr, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

45 mg/0,5 ml

1 seringă preumplută

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include codul QR

uzpruvopatients.com

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Data eliminării, dacă este păstrată la temperatura camerei: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o singură perioadă de până la 30 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/23/1784/001

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

UZPRUVO 45 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

45 mg/0,5 ml

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (45 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Uzpruvo 45 mg injectabil

ustekinumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

45 mg/0,5 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

**INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE DIN CARTON PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE**

Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.

**3. LISTA EXCIPIENŢILOR**

Excipienţi: zahăr, histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80, apă pentru preparate injectabile.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL**

Soluţie injectabilă

90 mg/1 ml

1 seringă preumplută

2 seringi preumplute

**5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A nu se agita.

Administrare subcutanată

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Se va include codul QR

uzpruvopatients.com

**6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E) DACĂ ESTE(SUNT) NECESAR(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

Data eliminării, dacă este păstrată la temperatura camerei: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

**9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE**

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.

Poate fi păstrată la temperatura camerei (până la 30°C) pentru o singură perioadă de până la 30 de zile, dar care să nu depășească data de expirare imprimată pe cutie.

**10. PRECAUŢII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACA ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ**

EU/1/23/1784/004 [1 seringă preumplută]

EU/1/23/1784/002 [2 seringi preumplute]

**13. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE**

UZPRUVO 90 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC

SN

NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER PENTRU SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

ustekinumab

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

STADA Arzneimittel AG

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

Pentru informații privind păstrarea, vezi prospectul.

90 mg/1 ml

**MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELELE PRIMARE MICI**

**ETICHETA DE SERINGĂ PREUMPLUTĂ (90 mg)**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

Uzpruvo 90 mg injectabil

ustekinumab

s.c.

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAŢIE**

Lot

**5. CONŢINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZĂ**

90 mg/1 ml

**6. ALTE INFORMAŢII**

B. PROSPECTUL

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo

3. Cum să utilizaţi Uzpruvo

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Uzpruvo

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Uzpruvo**

Uzpruvo conţine substanţa activă ″ustekinumab″, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Uzpruvo aparţine unei clase de medicamente numite ″imunosupresoare″. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Uzpruvo**

Uzpruvo este utilizat pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Boală Crohn moderată până la severă – la adulți

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Uzpruvo pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii dumneavoastră.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo**

**Nu utilizaţi Uzpruvo**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo.

**Precauţii şi atenţionări**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea tratamentului. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Uzpruvo. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Uzpruvo poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Vezi “Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Uzpruvo spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** la Uzpruvo. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Uzpruvo slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă** sau dacă prezentați orificii anormale ale pielii (fistule).
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Uzpruvo nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă Uzpruvo poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Uzpruvo.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Uzpruvo nu este recomandat pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Uzpruvo**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Uzpruvo.
* Dacă ați utilizat Uzpruvo în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Uzpruvo înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele doisprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu Uzpruvo şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Uzpruvo.
* Ustekinumab poate trece prin intermediul placentei la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele doisprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza Uzpruvo. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Uzpruvo nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

**Uzpruvo conține sodiu și polisorbat 80**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conţine sodiu”. Totuși, înainte să vi se administreze Uzpruvo, acesta se amestecă cu o soluție care conține sodiu. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă urmați o dietă cu restricţie de sodiu.

Acest medicament conține polisorbat 80 0,4 mg în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi orice fel de alergie cunoscută.

**3. Cum să utilizaţi Uzpruvo**

Uzpruvo este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în diagnosticarea și tratamentul bolii Crohn.

Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă vă va fi administrată de către medicul dumneavoastră prin intermediul unui cateter în vena brațului dumneavoastră (perfuzie intravenoasă) cu durata de cel puțin o oră. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Uzpruvo trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Uzpruvo pe care trebuie să o primiți şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

* Medicul va calcula doza recomandată pentru dumneavoastră a perfuziei intravenoase pe baza greutății dumneavoastră corporale.

|  |  |
| --- | --- |
| **Greutatea dumneavoastră corporală** | **Doza** |
| ≤ 55 kg | 260 mg |
| > 55 kg până la ≤ 85 kg | 390 mg |
| > 85 kg | 520 mg |

* După inițierea dozei intravenoase, următoarea doză de 90 mg Uzpruvo vi se va administra sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată) după 8 săptămâni și apoi, la interval de 12 săptămâni.

**Cum se administrează Uzpruvo**

• Prima doză de Uzpruvo pentru tratamentul bolii Crohn este administrată de către un medic cu ajutorul unui cateter în vena de la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă).

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să utilizați Uzpruvo.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Dacă uitaţi o doză sau omiteți o vizită pentru utilizarea dozei, contactaţi medicul dumneavoastră pentru reprogramarea vizitei.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi Uzpruvo. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Uzpruvo, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţii alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**Reacţii asociate perfuzării – Dacă sunteţi tratat pentru boala Crohn, prima doză de Uzpruvo se administrează prin picurarea într-o venă (perfuzie intravenoasă). Unii pacienţi au prezentat reacţii alergice grave în timpul perfuziei.**

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Uzpruvo.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat ("celulită") este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Uzpruvo vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* vedere încețoșată sau pierderea vederii.
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi Uzpruvo până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10)

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100)

* Infecții dentare
* Infecție micotică vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1000)

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatită exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10000)

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [[Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Uzpruvo**

* Uzpruvo 130 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă se administrează într-un spital sau clinică, iar pacienții nu au nevoie să îl depoziteze sau mânuiască.
* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
* Dacă este necesar, flaconul nedeschis poate fi păstrat la temperatura camerei până la 30°C pentru o singură perioadă maximă de până la 7 zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejat de lumină. Odată ce un flacon a fost păstrat la temperatura camerei (până la 30°C), aceasta nu trebuie reintrodus în frigider. Eliminați flaconul păstrat la temperatura camerei dacă nu este utilizat în termen de 7 zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita flacoanele de Uzpruvo. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare, este tulbure sau dacă prezintă particule vizibile care plutesc în soluţie (vezi pct. 6 ”Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă produsul a fost agitat energic.
* Daca sigiliul este rupt

Uzpruvo este de unică folosinţă. Orice soluție perfuzabilă diluată sau produs neutilizat rămas în flacon și seringă trebuie aruncate în conformitate cu cerințele locale.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Uzpruvo**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml.
* Celelalte componente sunt EDTA disodic dihidrat, histidină, monoclorhidrat de histidină, metionină, polisorbat 80 (E433), zahăr și apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului**

Uzpruvo este un concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril) limpede, incolor până la galben deschis și practic lipsit de particule vizibile. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-un flacon din sticlă cu capacitatea de 30 ml. Fiecare flacon conţine ustekinumab 130 mg în 26 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă (concentrat steril).

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**Fabricanții**

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 | **Lietuva**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |
| **България**STADA Bulgaria EOODTeл.: +359 29624626 | **Luxembourg/Luxemburg**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 |
| **Česká republika**STADA PHARMA CZ s.r.o.Tel: +420 257888111 | **Magyarország**STADA Hungary KftTel.: +36 18009747 |
| **Danmark**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 | **Malta**Pharma.MT LtdTel: +356 21337008 |
| **Deutschland**STADAPHARM GmbHTel: +49 61016030 | **Nederland**Centrafarm B.V.Tel.: +31 765081000 |
| **Eesti**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 | **Norge**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 |
| **Ελλάδα**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Österreich**STADA Arzneimittel GmbHTel: +43 136785850 |
| **España**Laboratorio STADA, S.L.Tel: +34 934738889 | **Polska**STADA Pharm Sp. z.o o.Tel: +48 227377920 |
| **France**EG LABO - Laboratoires EuroGenericsTél: +33 146948686 | **Portugal**Stada, Lda.Tel: +351 211209870 |
| **Hrvatska**STADA d.o.o.Tel: +385 13764111 | **România**STADA M&D SRLTel: +40 213160640 |
| **Ireland**Clonmel Healthcare Ltd.Tel: +353 526177777 | **Slovenija**Stada d.o.o.Tel: +386 15896710 |
| **Ísland**STADA Arzneimittel AGSími: +49 61016030 | **Slovenská republika**STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.Tel: +421 252621933 |
| **Italia**EG SpATel: +39 028310371 | **Suomi/Finland**STADA Nordic ApS, Suomen sivuliikePuh/Tel: +358 207416888 |
| **Κύπρος**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Sverige**STADA Nordic ApSTel: +45 44859999 |
| **Latvija**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>/en.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate:

În scopul îmbunătăţirii trasabilităţii medicamentelor biologice, denumirea comercială şi numărul de lot

al medicamentului administrat trebuie clar înregistrate.

Instrucțiuni pentru diluare:

Uzpruvo concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat, preparat și administrat de un profesionist din domeniul sănătății, utilizând tehnica aseptică.

1. Se calculează doza și numărul de flacoane de Uzpruvo necesare în funcție de greutatea pacientului (vezi pct. 3, Tabelul 1). Fiecare flacon de 26 ml de Uzpruvo conține ustekinumab 130 mg.
2. Extrageți și apoi aruncați din punga de perfuzie de 250 ml un volum de soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) egal cu volumul de Uzpruvo care urmează să fie adăugat (eliminați 26 ml de clorură de sodiu pentru fiecare flacon de Uzpruvo necesar, pentru 2 flacoane se vor elimina 52 ml, pentru 3 flacoane se vor elimina 78 ml, pentru 4 flacoane se vor elimina 104 ml).
3. Extrageți 26 ml de Uzpruvo din fiecare flacon necesar și adăugați-l în punga de perfuzie de 250 ml. Volumul final din punga de perfuzie ar trebui să fie de 250 ml. Se amestecă ușor.
4. Examinați vizual soluția diluată înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibil opace, modificări de culoare sau particule străine.
5. Administrați soluția diluată în decurs de cel puțin o oră. După diluare, perfuzia trebuie finalizată în decurs de opt ore de la diluarea în punga de perfuzie.
6. Folosiți doar un set de perfuzie prevăzut cu filtru încorporat în linia de perfuzie, steril, apirogen, cu legare redusă a proteinelor (dimensiunea porilor de 0,2 microni).
7. Fiecare flacon este de unică folosință și orice medicament neutilizat trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Păstrare

Dacă este necesar, soluția perfuzabilă diluată poate fi păstrată la temperatura camerei. Perfuzia trebuie finalizată în decurs de 8 ore de la diluarea în punga de perfuzie. A nu se congela.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparţinătorul care va administra Uzpruvo unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo

3. Cum să utilizaţi Uzpruvo

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Uzpruvo

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Uzpruvo**

Uzpruvo conţine substanţa activă ″ustekinumab″, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Uzpruvo aparţine unei clase de medicamente numite ″imunosupresoare″. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Uzpruvo**

Uzpruvo este utilizat pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
* Artrită psoriazică - la adulți
* Boală Crohn moderată până la severă – la adulți

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Uzpruvo va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Uzpruvo este utilizat la adulţi cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Uzpruvo este utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severecare nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Uzpruvo pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Uzpruvo pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo**

**Nu utilizaţi Uzpruvo**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo.

**Precauţii şi atenţionări**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Uzpruvo. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Uzpruvo poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Vezi “Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Uzpruvo spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică la Uzpruvo.** Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Uzpruvo slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Uzpruvo nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă Uzpruvo poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Uzpruvo.

Unii pacienți au prezentat reacții asemănătoare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom asemănător lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boală de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați durere în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului dumneavoastră, cădere a feței, sau vorbire și vedere anormală.

**Copii şi adolescenţi**

Uzpruvo nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică și boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Uzpruvo**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Uzpruvo.
* Dacă ați utilizat Uzpruvo în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Uzpruvo înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele doisprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi să rămâneți gravidă şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu Uzpruvo şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Uzpruvo.
* Uzpruvo poate traversa placenta la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră trebuie să stabiliți dacă veţi alăpta sau utiliza Uzpruvo -nu alegeți ambele opțiuni.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Uzpruvo nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

**Uzpruvo conține polisorbat 80**

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveţi orice fel de alergie cunoscută.

**3. Cum să utilizaţi Uzpruvo**

Uzpruvo este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Uzpruvo.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Uzpruvo trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Uzpruvo pe care trebuie să o utilizați şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Uzpruvo. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei la fel ca și doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Uzpruvo de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Uzpruvo după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele („subcutanat”).
* La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Uzpruvo se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

**Copii și adolescenți cu vârsta de 6** **ani sau peste**

**Psoriazis**

* Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, care include și cantitatea (volumul) de Uzpruvo ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
* Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Uzpruvo per kg de greutate corporală.
* Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Uzpruvo.
* Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Uzpruvo.
* După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

**Cum se administrează Uzpruvo**

* Uzpruvo se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Uzpruvo poate fi administrat de către personalul medical sau asistentele medicale de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Uzpruvo, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Uzpruvo decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Uzpruvo, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă opriți utilizarea** Uzpruvo

Nu este periculos să opriți utilizarea Uzpruvo. Cu toate acestea, dacă opriți utilizarea Uzpruvo, simptomele dumneavoastră pot reveni.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţii alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Uzpruvo.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala comună sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat ("celulită") este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Uzpruvo vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la urinare
* diaree
* vedere încețoșată sau pierderea vederii.
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi Uzpruvo până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi incizii (plăgi) deschise sau ulcerații care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – înroșire accentuată şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10)

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Durere de cap
* Mâncărime („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Durere în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100)

* Infecții dentare
* Infecție micotică vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu înroșire şi apariţi de pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1000)

* Înroșire şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatită exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome asemănătoare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau durere articulară (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10000)

* Vezicule pe pielea înroșită, cu mâncărime şi dureroasă (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom asemănător lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi pe pielea expusă la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [[Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Uzpruvo**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* A se păstra flaconul în ambalajul secundar pentru a fi protejat de lumină.
* A nu se agita flacoanele. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare, este tulbure sau conține particule mari care plutesc în lichid (vezi pct. 6 ”Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi, sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Uzpruvo este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizat rămasă în flacon și seringă trebuie aruncată. Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Uzpruvo**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare flacon conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E433), zahăr, apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului**

Uzpruvo este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine 1 flacon din sticlă de 2 ml, cu o singură doză. Fiecare flacon conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**Fabricantul**

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 | **Lietuva**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |
| **България**STADA Bulgaria EOODTeл.: +359 29624626 | **Luxembourg/Luxemburg**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 |
| **Česká republika**STADA PHARMA CZ s.r.o.Tel: +420 257888111 | **Magyarország**STADA Hungary KftTel.: +36 18009747 |
| **Danmark**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 | **Malta**Pharma.MT LtdTel: +356 21337008 |
| **Deutschland**STADAPHARM GmbHTel: +49 61016030 | **Nederland**Centrafarm B.V.Tel.: +31 765081000 |
| **Eesti**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 | **Norge**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 |
| **Ελλάδα**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802  | **Österreich**STADA Arzneimittel GmbHTel: +43 136785850 |
| **España**Laboratorio STADA, S.L.Tel: +34 934738889 | **Polska**STADA Pharm Sp. z.o o.Tel: +48 227377920 |
| **France**EG LABO - Laboratoires EuroGenericsTél: +33 146948686 | **Portugal**Stada, Lda.Tel: +351 211209870 |
| **Hrvatska**STADA d.o.o.Tel: +385 13764111 | **România**STADA M&D SRLTel: +40 213160640 |
| **Ireland**Clonmel Healthcare Ltd.Tel: +353 526177777 | **Slovenija**Stada d.o.o.Tel: +386 15896710 |
| **Ísland**STADA Arzneimittel AGSími: +49 61016030 | **Slovenská republika**STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.Tel: +421 252621933 |
| **Italia**EG SpATel: +39 028310371 | **Suomi/Finland**STADA Nordic ApS, Suomen sivuliikePuh/Tel: +358 207416888 |
| **Κύπρος**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Sverige**STADA Nordic ApSTel: +45 44859999 |
| **Latvija**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

**Instrucţiuni pentru administrare**

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecţie. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumeavoastră puteţi decide dacă vă puteţi injecta singur Uzpruvo. Dacă se întâmplă acest lucru, veţi fi instruit cum să vă autoinjectaţi Uzpruvo. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi întrebări referitoare la autoinjectare.

* Nu amestecaţi Uzpruvo cu alte lichide pentru injectare
* Nu agitaţi flacoanele de Uzpruvo. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiţi medicamentul dacă a fost agitat puternic.
1. **Verificaţi numărul de flacoane şi pregătiţi materialele:**

Scoateţi flaconul (flacoanele) din frigider. Lăsaţi flaconul să stea timp de o jumătate de oră la temperatura camerei. Aceasta va permite lichidului să ajungă la o temperatură confortabilă pentru injectare (temperatura camerei).

Verificaţi flaconul (flacoanele) pentru a fi sigur că:

• numărul de flacoane şi concentraţia sunt corecte

o Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg sau mai mică, veţi lua un flacon de 45 mg de Uzpruvo

 o Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi lua două flacoane de 45 mg de Uzpruvo şi trebuie să vă administraţi două injecţii. Alegeţi două locuri diferite pentru aceste injecţii (de exemplu, o injecţie în coapsa dreaptă şi cealaltă injecţie în coapsa stângă), şi administraţi injecţiile una imediat după cealaltă. Utilizaţi un ac nou şi o seringă nouă pentru fiecare injecţie.

• este medicamentul corect

• data expirării nu este depăşită

• flaconul nu este deteriorat şi sigiliul nu este rupt

• soluţia din flacon este limpede până la ușor opalescentă (având o tentă perlată) şi incoloră până la galben deschis

• soluţia nu prezintă modificări de culoare sau nu este tulbure şi nu conţine particule străine

• soluţia nu este congelată.

Copiii cu o greutate sub 60 kg au nevoie de o doză mai mică de 45 mg. Asigurați-vă că știți cantitatea (volumul) corectă de extras din flacon și tipul de seringă necesară pentru dozare. Dacă nu știți cantitatea sau ce tip de seringă vă trebuie, adresați-vă personalului medical pentru instrucțiuni suplimentare.

Pregătiţi tot ceea ce aveţi nevoie şi aşezaţi-le pe o suprafaţă curată. Acestea includ o seringă, ac, tampoane antiseptice, un tampon de vată sau o compresă de tifon şi un container pentru obiecte ascuţite (vezi Figura 1).



Container pentru obiecte ascuţite

Flaconul de Uzpruvo

Tampon de vată sau tifon

Seringa și acul atașat

Tampoane antiseptice

Bandaj adeziv

Figura 1

1. **Alegeţi şi pregătiţi locul injectării:**

Alegeţi locul injectării (vezi Figura 2)

• Uzpruvo este administrat prin injectare sub piele (subcutanat)

• Locurile bune pentru injectare sunt partea superioară a coapsei sau în burtă (abdomen) la cel puţin 5 cm distanţă de ombilic (buric)

• Dacă e posibil, nu utilizați zone de piele care prezintă semne de psoriazis

• Dacă cineva vă asistă la administrarea injecţiei, atunci poate alege, de asemenea, partea superioară a braţelor ca loc de injectare



\* Zonele de culoare galbenă sunt zonele recomandate pentru injectare.

Figura 2

Pregătiţi locul de injectare

• Spălaţi-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă şi săpun

• Ştergeţi pielea de la locul injecţiei cu un tampon antiseptic

• Nu atingeţi din nou această zonă înainte de administrarea injecţiei

**3. Pregătiţi doza:**

• Îndepărtaţi capacul de pe dopul flaconului (vezi Figura 3)



Figura 3

* Nu scoateţi dopul
* Curăţaţi dopul cu un tampon antiseptic
* Puneţi flaconul pe o suprafaţă netedă
* Luați seringa și scoateţi capacul acului
* Nu atingeţi acul sau nu lăsaţi nimic să atingă acul
* Împingeţi acul prin dopul de cauciuc
* Întoarceţi flaconul şi seringa cu partea superioară în jos
* Trageţi de pistonul seringii pentru a umple seringa cu cantitatea de lichid prescrisă de medicul dumneavoastră
* Este important ca acul să stea întotdeauna în lichid. Acest lucru împiedică formarea bulelor de aer în seringă (vezi Figura 4)



Figura 4

• Scoateţi acul din flacon.

• Ţineţi seringa cu acul în sus pentru a vedea dacă există bule de aer în interior

• Dacă sunt bule de aer în interior, loviţi uşor partea laterală a seringii până când bulele de aer se strâng în partea superioară a seringii (vezi Figura 5)



Figura 5

• Apoi apăsaţi pistonul până ce tot aerul (dar nu şi lichidul) a fost eliminat.

• Nu lăsaţi seringa jos sau aveţi grijă ca nimic să nu atingă acul.

1. **Injectaţi doza:**

• Strângeţi uşor pielea curăţată între degetul mare şi degetul arătător. Nu strângeţi cu putere

• Împingeţi acul în pielea strânsă

• Împingeţi pistonul seringii cu degetul mare cât de mult puteţi pentru a injecta tot lichidul. Împingeţi uşor şi uniform, ţinând pielea uşor strânsă

• Când pistonul seringii nu mai poate fi împins, scoateţi acul şi eliberaţi pielea.

1. **După injectare:**

• Apăsaţi un tampon antiseptic pe locul injecţiei timp de câteva secunde după injectare

• La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge sau de lichid. Acest lucru este normal

• Puteţi apăsa locul de injectare cu un tampon de vată sau tifon şi să-l menţineţi timp de 10 secunde

• Nu frecaţi pielea la locul de injectare. Puteţi acoperi locul injecţiei cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.

1. **Îndepărtare:**

• Seringile şi acele folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înţepare. Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi pentru siguranţa şi sănătatea celorlalţi, nu reutilizaţi niciodată acele şi seringile. Îndepărtaţi containerul în concordanţă cu reglementările locale.

• Flacoanele goale, tampoanele antiseptice şi alte materiale pot fi îndepărtate odată cu gunoiul menajer.

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Uzpruvo 45 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparţinătorul care va administra Uzpruvo unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo

3. Cum să utilizaţi Uzpruvo

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Uzpruvo

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Uzpruvo**

Uzpruvo conţine substanţa activă ″ustekinumab″, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Uzpruvo aparţine unei clase de medicamente numite ″imunosupresoare″. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Uzpruvo**

Uzpruvo este utilizat pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci - la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
* Artrită psoriazică - la adulți
* Boală Crohn moderată până la severă – la adulți

**Psoriazis în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Uzpruvo va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Uzpruvo este utilizat la adulţi cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Uzpruvo este utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severecare nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

**Artrită psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient la aceste medicamente, veţi primi Uzpruvo pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice
* Încetinirea leziunilor articulare.

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Uzpruvo pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo**

**Nu utilizaţi Uzpruvo**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 ).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo.

**Precauţii şi atenţionări**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Uzpruvo. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Uzpruvo poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Vezi “Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Uzpruvo spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** la Uzpruvo. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Uzpruvo slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** - riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă.**
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Uzpruvo nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă Uzpruvo poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Uzpruvo.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Uzpruvo nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică și boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Uzpruvo**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau aţi putea să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Uzpruvo.
* Dacă ați utilizat Uzpruvo în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Uzpruvo înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu Uzpruvo şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Uzpruvo.
* Ustekinumab poate traversa placenta la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza Uzpruvo. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influenţă sau are o influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

**Uzpruvo conține polisorbat 80**

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă aveţi orice fel de alergie cunoscută.

**3. Cum să utilizaţi Uzpruvo**

Uzpruvo este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Uzpruvo.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Uzpruvo trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Uzpruvo pe care trebuie să o utilizați şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

**Psoriazis sau artrită psoriazică**

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Uzpruvo. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

**Boală Crohn**

* În timpul tratamentului, prima doză de Uzpruvo de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Uzpruvo după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele („subcutanat”).
* La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Uzpruvo se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

**Copii și adolescenți cu vârsta de 6** **ani sau peste**

**Psoriazis**

* Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Uzpruvo ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
* Un flacon de 45 mg este disponibil pentru copiii care au nevoie de o doză mai mică decât cea de 45 mg.
* Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Uzpruvo per kg de greutate corporală.
* Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Uzpruvo.
* Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Uzpruvo.
* După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

**Cum se administrează Uzpruvo**

* Uzpruvo se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului dumneavoastră, Uzpruvo poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Uzpruvo, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Uzpruvo decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Uzpruvo, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi** Uzpruvo

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi Uzpruvo. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Uzpruvo, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţii alergice grave ("anafilaxie") sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamația plămânului au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Uzpruvo.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

* Infecţiile nasului şi gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat ("celulită") este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Uzpruvo vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* vedere încețoșată sau pierderea vederii.
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi Uzpruvo până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10)

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100)

* Infecții dentare
* Infecție micotică vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei ("paralizie facială" sau "paralizie Bell"), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1000)

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatită exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10000)

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare).

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [[Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Uzpruvo**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină până în momentul utilizării.
* Înainte de administrare, Uzpruvo trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră).
* Dacă este necesar, seringile preumplute individuale de Uzpruvo pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30°C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. După ce seringa preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider se va nota pe cutie data eliminării acesteia. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30°C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita seringile preumplute de Uzpruvo. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule mari care plutesc în lichid (vezi pct. 6 ”Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă produsul a fost agitat energic.

Uzpruvo este pentru o singură utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Uzpruvo**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E433), zahăr şi apă pentru preparate injectabile.

**Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului**

Uzpruvo este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine o singură doză, într-o seringă preumplută din sticlă de capacitate 1 ml. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 45 mg în 0,5 ml de soluţie injectabilă.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**Fabricanții**

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 | **Lietuva**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |
| **България**STADA Bulgaria EOODTeл.: +359 29624626 | **Luxembourg/Luxemburg**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 |
| **Česká republika**STADA PHARMA CZ s.r.o.Tel: +420 257888111 | **Magyarország**STADA Hungary KftTel.: +36 18009747 |
| **Danmark**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 | **Malta**Pharma.MT LtdTel: +356 21337008 |
| **Deutschland**STADAPHARM GmbHTel: +49 61016030 | **Nederland**Centrafarm B.V.Tel.: +31 765081000 |
| **Eesti**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 | **Norge**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 |
| **Ελλάδα**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Österreich**STADA Arzneimittel GmbHTel: +43 136785850 |
| **España**Laboratorio STADA, S.L.Tel: +34 934738889 | **Polska**STADA Pharm Sp. Z.o o.Tel: +48 227377920 |
| **France**EG LABO – Laboratoires EuroGenericsTél: +33 146948686 | **Portugal**Stada, Lda.Tel: +351 211209870 |
| **Hrvatska**STADA d.o.o.Tel: +385 13764111 | **România**STADA M&D SRLTel: +40 213160640 |
| **Ireland**Clonmel Healthcare Ltd.Tel: +353 526177777 | **Slovenija**Stada d.o.o.Tel: +386 15896710 |
| **Ísland**STADA Arzneimittel AGSími: +49 61016030 | **Slovenská republika**STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.Tel: +421 252621933 |
| **Italia**EG SpATel: +39 028310371 | **Suomi/Finland**STADA Nordic ApS, Suomen sivuliikePuh/Tel: +358 207416888 |
| **Κύπρος**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Sverige**STADA Nordic ApSTel: +45 44859999 |
| **Latvija**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

Informații detaliate privind aceste medicament, inclusiv un videoclip despre modul de utilizare al seringii preumplute, sunt disponibile prin scanarea cu telefonul mobil a codului QR de mai jos sau de pe ambalajul secundar. Aceeași informație este disponibilă și în următorul URL: [uzpruvopatients.com](https://www.uzpruvopatients.com/)

Se va include codul QR

**Instrucţiuni pentru administrare**

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**Uzpruvo 45 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

**ustekinumab**

**pentru administrare subcutanată**

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a folosi Uzpruvo soluție injectabilă în seringă preumplută**

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecţie. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumeavoastră puteţi decide dacă vă puteţi injecta singur Uzpruvo. Dacă se întâmplă acest lucru, veţi fi instruit cum să vă autoinjectaţi Uzpruvo. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi întrebări referitoare la autoinjectare.

**Informații importante:**

* Se administrează doar subcutanat
* Nu amestecaţi Uzpruvo cu alte lichide pentru injectare
* Nu agitaţi seringile preumplute de Uzpruvo. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiţi medicamentul dacă a fost agitat puternic. Utilizați o nouă seringă preumplută.

Verificaţi seringa preumplută pentru a fi siguri că:

* numărul de seringi preumplute şi concentraţia sunt corecte
* Dacă doza dumneavoastră este de 45 mg, veţi lua o seringă preumplută de 45 mg de Uzpruvo
* Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi lua două seringi preumplute de 45 mg de Uzpruvo şi va fi nevoie să vă administraţi două injecţii. Pentru aceste două injecţii alegeţi două locuri diferite (de exemplu o injecţie în coapsa dreaptă şi cealalaltă injecţie în coapsa stângă) şi faceţi injecţiile imediat una după alta.
* este medicamentul recomandat
* data expirării nu este depăşită
* seringa preumplută nu este deteriorată
* soluţia din seringa preumplută este limpede și incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile
* soluţia din seringa preumplută nu este îngheţată.
* înainte de administrare, Uzpruvo trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră).

Figura 1 ilustrează cum arată seringa preumplută de Uzpruvo.



 Piston Corpul seringii Ac Capacul acului

Figura 1

**1. Pregătiți materialele necesare**

Pregătiți materialele de care aveți nevoie pentru administrarea injecției. Veți avea nevoie:

* tampoane antiseptice
* tampoane de bumbac sau tifon
* bandaj adeziv
* doza prescrisă de Uzpruvo (Figura 1)
* container pentru obiecte ascuțite (nu este inclus). Vezi Figura 2

Pregătiţi toate lucrurile de care aveţi nevoie şi aşezaţi-le pe o suprafaţă curată.

 Seringă Container

 preumplută Tampoane obiecte

 de Uzpruvo antiseptice ascuțite



 Bandaj Tampoane bumbac

 Adeziv sau tifon

Figura 2

**2. Alegeţi şi pregătiţi locul injectării:**

Alegeţi locul injectării (vezi Figura 3)

* Uzpruvo este administrat prin injectare sub piele (subcutanat)
* Alegeți locul injectării. Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei (picioare), fese sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puţin 5 cm distanţă de ombilic (buric)
* Dacă cineva vă asistă la administrarea injecţiei, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea exterioară superioară a braţelor ca loc de injectare (Figura 3)
* Folosiți o zonă diferită de injectare pentru fiecare administrare. Nu administrați injecția într-o zonă a pielii care este sensibilă, învinețită, roșie sau dură



Zonele de culoare galbenă sunt zonele recomandate pentru injectare

Figura 3

Pregătiţi locul de injectare

* Spălaţi-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă şi săpun
* Ştergeţi pielea de la locul injecţiei cu un tampon antiseptic
* Nu atingeţi din nou această zonă înainte de administrarea injecţiei. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare
* Nu ventilați sau suflați zona curățată
* Nu injectați prin haine

**3. Îndepărtaţi capacul de protecţie al acului (vezi Figura 4):**

* Capacul de protecţie trebuie îndepărtat doar atunci când sunteţi pregătit să injectaţi doza
* Nu atingeți pistonul în timp ce îndepărtați capacul de protecție
* Țineți corpul seringii preumplute cu o mână și trageți capacul de protecție al acului imediat (vezi Figura 4)
* Aruncați capacul de protecție al acului. Nu reutilizați capacul
* Puteți remarca o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal
* Nu atingeţi acul şi nici nu permiteţi ca acesta să atingă orice suprafaţă
* Injectaţi doza imediat după îndepărtarea capacului de protecţie a acului.



Figura 4

**4. Injectaţi doza:**

**Apucați seringa:**

* Țineți corpul seringii preumplute cu o mână, între degetele mare și arătător (vezi Figura 5)
* Nu utilizați seringa preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului. Dacă acest lucru se întâmplă, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul pentru instrucțiuni
* Nu mişcaţi pistonul înapoi în niciun moment



Figura 5

Strângeți pielea și introduceți acul:

* Folosiți cealaltă mână pentru a strânge ușor zona curățată de piele. Țineți ferm
* Folosiți o mișcare rapidă, asemănătoare săgeții pentru a introduce acul în pielea strânsă la un unghi de 45 de grade (vezi Figura 6)



Figura 6

Injectați medicamentul

* Injectați tot lichidul folosind degetul mare pentru a împinge pistonul până la capăt până când seringa preumplută este goală (vezi Figura 7)



Figura 7

Lăsați acul să se retragă:

* Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuaţi să exercitaţi o presiune pe capul pistonului, scoateţi acul şi eliberaţi pielea
* Ridicaţi încet degetul mare de pe capul pistonului. Pistonul se va deplasa concomitent cu degetul mare și va retrage acul în dispozitivul de protecție (vezi Figura 8)



Figura 8

**5. După injectare:**

* După finalizarea injectării. apăsaţi un tampon de bumbac sau tifon pe locul injecţiei timp de câteva secunde după injectare (vezi Figura 9)
* La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge. Acest lucru este normal
* Nu frecaţi pielea la locul de injectare
* Puteţi acoperi locul injecţiei cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.



Figura 9

**6. Eliminare:**

* Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înţepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuţite în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați (eliminați) seringile utilizate în gunoiul menajer (vezi Figura 10)..
* Tampoanele antiseptice, cele de bumbac sau tifon și ambalajele pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer
* Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi pentru siguranţa şi sănătatea celorlalţi, nu reutilizaţi niciodată seringile.



Figura 10

**Prospect: Informaţii pentru utilizator**

**Uzpruvo 90 mg soluţie injectabilă în seringă preumplută**

ustekinumab

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă a noilor informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizaţi acest medicament, deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.**

**Acest prospect a fost scris pentru persoana care ia medicamentul. Dacă sunteți părintele sau aparţinătorul care va administra Uzpruvo unui copil, vă rugăm să citiți cu atenție aceste informații.**

* Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
* Dacă aveţi orice întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
* Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l daţi altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleaşi semne de boală ca dumneavoastră.
* Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

**Ce găsiţi în acest prospect**

1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo

3. Cum să utilizaţi Uzpruvo

4. Reacţii adverse posibile

5. Cum se păstrează Uzpruvo

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

**1. Ce este Uzpruvo şi pentru ce se utilizează**

**Ce este Uzpruvo**

Uzpruvo conţine substanţa activă „ustekinumab”, un anticorp monoclonal. Anticorpii monoclonali sunt proteine care recunosc şi se leagă specific de anumite proteine din organism.

Uzpruvo aparţine unei clase de medicamente numite ″imunosupresoare″. Aceste medicamente acţionează prin slăbirea parţială a activităţii sistemului imunitar.

**Pentru ce se utilizează Uzpruvo**

Uzpruvo este utilizat pentru tratamentul următoarelor afecţiuni inflamatorii:

* Psoriazis în plăci – la adulți și copii cu vârsta de 6 ani și peste
* Artrită psoriazică – la adulți
* Boală Crohn moderat până la severă – la adulți

**Psoriazisul în plăci**

Psoriazisul în plăci este o afecţiune a pielii care produce inflamaţie ce afectează pielea şi unghiile. Uzpruvo va diminua inflamaţia şi alte semne ale bolii.

Uzpruvo este utilizat la adulţi cu psoriazis în plăci forme moderate până la severe, la care nu se pot utiliza ciclosporină, metotrexat sau fototerapie sau care nu răspund la aceste tratamente.

Uzpruvo este utilizat la copii şi adolescenţi cu vârsta de 6 ani sau peste, cu psoriazis în plăci forme moderate până la severecare nu tolerează fototerapia sau alte terapii sistemice sau în cazul în care aceste terapii nu au dat rezultate.

**Artrita psoriazică**

Artrita psoriazică este o afecţiune inflamatorie a articulaţiilor, însoţită de obicei de psoriazis. Dacă aveţi artrită psoriazică activă veţi primi mai întâi alte medicamente. Dacă nu aveţi un răspuns suficient de bun la aceste medicamente, veţi primi Uzpruvo pentru:

* Reducerea semnelor şi simptomelor bolii de care suferiţi
* Îmbunătăţirea funcţiei fizice
* Încetinirea leziunilor articulare

**Boală Crohn**

Boala Crohn este o afecțiune inflamatorie intestinală. Dacă suferiți de boala Crohn, la început veți primi alte medicamente. Dacă răspunsul dumneavoastră nu este suficient de bun sau dacă prezentați intoleranță la aceste medicamente, puteți utiliza Uzpruvo pentru reducerea semnelor și simptomelor bolii de care suferiți.

**2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Uzpruvo**

**Nu utilizaţi Uzpruvo**

* **Dacă sunteţi alergic la ustekinumab** sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
* **Dacă aveţi o infecţie activă** pe care medicul dumneavoastră o consideră importantă

Dacă nu sunteţi sigur că oricare din situaţiile de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, discutaţi cu medicul dumneavoastră sau farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo.

**Precauţii şi atenţionări**

Discutaţi cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a utiliza Uzpruvo. Medicul dumneavoastră va verifica cât de bine sunteţi înainte de fiecare tratament. Asiguraţi-vă că aţi spus medicului dumneavoastră despre orice boală de care suferiţi înaintea fiecărui tratament. De asemenea, spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă aţi fost recent în preajma unei persoane care ar putea avea tuberculoză. Medicul dumneavoastră vă va examina şi va efectua un test pentru tuberculoză înainte de a vă prescrie Uzpruvo. În cazul în care medicul dumneavoastră consideră că aveţi un risc de a dezvolta tuberculoză, este posibil să vi se administreze medicamente pentru tratamentul acesteia.

**Atenţie la reacţiile adverse grave**

Uzpruvo poate provoca reacţii adverse grave, inclusiv reacţii alergice şi infecţii. Trebuie să fiţi atent la anumite semne de boală în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Vezi “Reacţii adverse grave” de la pct. 4 pentru lista completă a acestor reacţii adverse.

**Înainte de a utiliza Uzpruvo spuneţi medicului dumneavoastră:**

* **Dacă aţi avut vreodată o reacţie alergică** la Uzpruvo. Întrebaţi medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur.
* **Dacă aţi avut vreodată orice tip de cancer** – aceasta deoarece imunosupresoarele precum Uzpruvo slăbesc activitatea sistemului imunitar. Acest lucru poate creşte riscul de cancer.
* **Dacă ați fost tratat pentru psoriazis cu alte medicamente biologice (un medicament produs dintr-o sursă biologică și administrat de obicei prin injectare)** – riscul de cancer poate fi mai mare.
* **Dacă aveţi sau aţi avut o infecţie recentă**.
* **Dacă aveţi orice leziuni noi sau modificate** în zonele afectate de psoriazis sau pe pielea normală.
* **Dacă utilizaţi orice alt tratament pentru psoriazis şi/sau artrita psoriazică** – precum alt imunosupresor sau fototerapie (când corpul dumneavoastră este tratat cu raze ultraviolete (UV)). Aceste tratamente pot să reducă de asemenea activitatea sistemului imunitar. Utilizarea concomitentă a acestor terapii împreună cu Uzpruvo nu a fost investigată. Cu toate acestea, poate creşte riscul bolilor care au legătură cu un sistem imunitar slăbit.
* **Dacă vă sunt administrate sau vi s-au administrat vreodată injecţii pentru tratamentul alergiilor** – nu se ştie dacă Uzpruvo poate afecta acest tratament.
* **Dacă aveţi 65 de ani sau peste** – este mai probabil să faceţi infecţii.

Dacă nu sunteţi sigur că oricare dintre cele de mai sus se aplică în cazul dumneavoastră, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a utiliza Uzpruvo.

Unii pacienți au prezentat reacții similare lupusului, inclusiv lupus cutanat sau sindrom similar lupusului în timpul tratamentului cu ustekinumab. Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă prezentați o erupție cutanată roșie, în relief, cu aspect de solzi, uneori cu marginea de culoare mai închisă, în zonele de piele care sunt expuse la soare sau dacă aceasta este însoțită de dureri articulare.

**Infarct și accidente vasculare cerebrale**

În cadrul unui studiu desfășurat la pacienții cu psoriazis tratați cu ustekinumab au fost raportate cazuri de infarct miocardic și accidente vasculare cerebrale. Medicul dumneavoastră vă va verifica periodic factorii de risc pentru boli de inimă și accident vascular cerebral pentru a se asigura că aceștia sunt tratați corespunzător. Solicitați imediat asistență medicală dacă prezentați dureri în piept, slăbiciune sau senzație anormală pe o parte a corpului, cădere facială sau tulburări de vorbire sau de vedere.

**Copii şi adolescenţi**

Uzpruvo nu este recomandat pentru utilizare la copii cu psoriazis cu vârsta sub 6 ani sau pentru utilizare la copii și adoscelenți cu vârsta sub 18 ani cu artrită psoriazică și boală Crohn, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

**Alte medicamente, vaccinuri şi Uzpruvo**

Spuneţi medicului dumneavoastră sau farmacistului:

* Dacă luaţi, aţi luat recent sau urmează să luaţi orice alte medicamente.
* Dacă aţi făcut recent sau urmează să faceţi un vaccin. Unele tipuri de vaccinuri (vaccinuri vii) nu trebuie administrate atunci când utilizaţi Uzpruvo.
* Dacă ați utilizat Uzpruvo în timpul sarcinii, informați-l pe medicul copilului dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră cu Uzpruvo înainte să i se administreze copilului orice tip de vaccin, inclusiv vaccinuri vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei). Nu este recomandată administrarea de vaccinuri vii copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.

**Sarcina şi alăptarea**

* Dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să deveniţi gravidă, cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.
* Nu a fost observat un risc mai mare de malformații congenitale la copiii expuși la ustekinumab în uter. Cu toate acestea, există o experiență limitată cu ustekinumab la femeile gravide. Prin urmare, este de preferat să se evite utilizarea Uzpruvo în timpul sarcinii.
* Dacă sunteţi o femeie cu potenţial fertil, se recomandă să evitaţi o sarcină şi trebuie să utilizaţi metode adecvate de contracepţie în timpul tratamentului cu Uzpruvo şi cel puţin 15 săptămâni după ultimul tratament cu Uzpruvo.
* Ustekinumab poate traversa placenta la copilul nenăscut. Dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, copilul dumneavoastră ar putea avea un risc mai mare de infecții.
* Este important să îi informați pe medicii copilului dumneavoastră și pe ceilalți profesioniști din domeniul sănătății care îl îngrijesc pe copilul dumneavoastră dacă vi s-a administrat Uzpruvo în timpul sarcinii, înainte să i se administreze copilului dumneavoastră orice tip de vaccin. Vaccinurile vii, cum ar fi vaccinul BCG (utilizat în prevenția tuberculozei), nu sunt recomandate pentru a fi administrate copilului dumneavoastră în primele douăsprezece luni după naștere, dacă dumneavoastră ați primit tratament cu Uzpruvo în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul copilului dumneavoastră vă recomandă altceva.
* Ustekinumab poate trece în laptele matern în cantități foarte mici. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau dacă intenţionaţi să alăptaţi. Dumneavoastră împreună cu medicul dumneavoastră veţi decide dacă veţi alăpta sau dacă veţi utiliza Uzpruvo. Nu le faceţi pe ambele.

**Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor**

Ustekinumab nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

**Uzpruvo conține polisorbat 80**

Acest medicament conține 0,04 mg de polisorbat 80 în fiecare ml. Polisorbații pot determina reacții alergice. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi orice fel de alergie cunoscută.

**3. Cum să utilizaţi Uzpruvo**

Uzpruvo este conceput pentru utilizare sub îndrumarea şi supravegherea unui medic cu experienţă în tratamentul afecțiunilor pentru care este indicat Uzpruvo.

Utilizaţi întotdeauna acest medicament exact aşa cum v-a spus medicul. Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă nu sunteţi sigur. Vorbiți cu medicul dumneavoastră despre când vi se vor administra injecţiile şi următoarele programări pentru control.

**Ce cantitate de Uzpruvo trebuie administrată**

Medicul dumneavoastră va decide care este cantitatea de Uzpruvo pe care trebuie să o utilizați şi pentru cât timp.

**Adulți cu vârsta de 18** **ani și peste**

***Psoriazis sau artrită psoriazică***

* Doza iniţială recomandată este de 45 mg Uzpruvo. Pacienţii care cântăresc mai mult de 100 kilograme (kg) pot începe cu o doză de 90 mg în loc de 45 mg.
* După doza iniţială, veţi primi doza următoare 4 săptămâni mai târziu şi apoi la fiecare 12 săptămâni. Următoarele doze sunt de obicei similare cu doza iniţială.

***Boală Crohn***

* În timpul tratamentului, prima doză de Uzpruvo de aproximativ 6 mg/kg vi se va administra de către medic prin picurare într-o venă la nivelul brațului (perfuzie intravenoasă). După doza inițială, veți primi următoarea doză de 90 mg Uzpruvo după 8 săptămâni, iar ulterior o dată la 12 săptămâni prin injecție sub piele („subcutanat”).
* La unii pacienți, după prima injecție sub piele, administrarea dozei de 90 mg Uzpruvo se poate face o dată la 8 săptămâni. Medicul dumneavoastră va decide când veți primi următoarea doză.

**Copii și adolescenți cu vârsta de 6** **ani sau peste**

**Psoriazis**

* Medicul va stabili doza corectă pentru dumneavoastră, inclusiv cantitatea (volumul) de Uzpruvo ce trebuie injectat pentru a vă administra doza corectă. Doza corectă pentru dumneavoastră va depinde de greutatea dumneavoastră corporală la momentul administrării fiecărei doze.
* Un flacon de 45 mg este disponibil pentru copiii care au nevoie de o doză mai mică decât cea de 45 mg.
* Dacă aveți o greutate sub 60 kg, doza recomandată este de 0,75 mg de Uzpruvo per kg de greutate corporală.
* Dacă aveți o greutate între 60 kg și 100 kg, doza recomandată este de 45 mg de Uzpruvo.
* Dacă aveți o greutate peste 100 kg, doza recomandată este de 90 mg de Uzpruvo.
* După doza inițială, vi se va administra doza următoare după 4 săptămâni, iar apoi o dată la fiecare 12 săptămâni.

**Cum se administrează Uzpruvo**

* Uzpruvo se administrează prin injectare sub piele (subcutanat). La începutul tratamentului, Uzpruvo poate fi administrat de către personalul medical sau de îngrijire.
* Cu toate acestea, dumneavoastră şi medicul dumneavoastră puteţi decide dacă puteţi să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo. În această situaţie, veţi fi instruit cum să vă injectaţi singur(ă) Uzpruvo.
* Pentru informaţii privind modul în care se injectează Uzpruvo, vedeţi „Instrucţiuni de administrare” de la sfârşitul acestui prospect.

Discutaţi cu medicul dumneavoastră dacă aveţi orice întrebări despre modul în care trebuie să vă administraţi singur injecţia.

**Dacă utilizaţi mai mult Uzpruvo decât trebuie**

Dacă aţi utilizat sau vi s-a administrat prea mult din medicamentul Uzpruvo, adresaţi-vă imediat unui medic sau unui farmacist. Trebuie să aveţi întotdeauna cu dumneavoastră ambalajul secundar al medicamentului, chiar dacă este gol.

**Dacă uitaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Dacă uitaţi o doză, contactaţi medicul dumneavoastră sau farmacistul. Nu administraţi o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

**Dacă încetaţi să utilizaţi Uzpruvo**

Nu este periculos să încetaţi să utilizaţi Uzpruvo. Cu toate acestea, dacă încetaţi să utilizaţi Uzpruvo, simptomele dumneavoastră s-ar putea să revină.

Dacă aveţi orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

**4. Reacţii adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacţii adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Reacţii adverse grave**

Unii pacienţi pot avea reacţii adverse grave care pot necesita tratament medical de urgenţă.

**Reacţii alergice – acestea pot necesita tratament medical de urgenţă. Spuneți medicului dumneavoastră sau solicitaţi imediat asistenţă medicală de urgenţă dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Reacţii alergice grave („anafilaxie”) sunt rare la persoanele care utilizează ustekinumab (pot afecta până la 1 pacient din 1000). Semnele includ:
* dificultăţi de respiraţie sau la înghiţire
* tensiune arterială scăzută care poate produce ameţeală sau uşoară confuzie
* umflare a feţei, buzelor, gurii sau gâtului.
* Semnele frecvente ale unei reacţii alergice includ erupţie trecătoare pe piele şi urticarie (acestea pot afecta până la 1 pacient din 100).

**În cazuri rare, reacții pulmonare alergice și inflamație la nivelul plămânilor au fost raportate la pacienți care au primit ustekinumab. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați simptome precum tuse, dificultăți de respiraţie şi febră.**

Dacă aveţi o reacţie alergică gravă, medicul dumneavoastră poate decide să nu mai utilizaţi Uzpruvo.

**Infecţii – acestea pot necesita tratament de urgenţă. Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre semnele următoare.**

* Infecţiile nasului sau gâtului şi răceala sunt frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 10)
* Infecţiile la nivelul pieptului sunt mai puţin frecvente (pot afecta până la 1 pacient din 100)
* Inflamația ţesutului subcutanat („celulită”) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100)
* Herpes zoster (un tip de erupţie cutanată dureroasă cu vezicule) este mai puţin frecventă (poate afecta până la 1 pacient din 100).

Uzpruvo vă poate face mai puţin capabil să luptaţi împotriva infecţiilor. Unele infecţii pot deveni grave şi pot include infecţii cauzate de virusuri, ciuperci, bacterii (inclusiv tuberculoză) sau paraziți, printre care infecţii care apar, în principal, la persoane cu un sistem imunitar slăbit (infecţii oportuniste). În cazul pacienților tratați cu ustekinumab au fost raportate infecții oportuniste la nivelul creierului (encefalită, meningită), plămânilor și ochilor.

Trebuie să fiţi atent la semnele de infecţie în timp ce utilizaţi Uzpruvo. Acestea includ:

* febră, simptome asemănătoare gripei, transpiraţii nocturne, scădere în greutate
* senzaţie de oboseală sau dificultăţi de respiraţie; tuse care nu trece
* căldură, înroşire şi durere a pielii sau erupţie cutanată dureroasă cu vezicule
* senzaţie de arsură la contactul cu apa
* diaree
* vedere încețoșată sau pierderea vederii
* durere de cap, rigiditate a gâtului, sensibilitate la lumină, greață sau confuzie

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observaţi oricare dintre aceste semne de infecție. Acestea pot fi semne de infecţii precum infecţii la nivelul pieptului, infecţii la nivelul pielii, herpes zoster sau infecții oportuniste, care pot avea complicaţii grave. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveţi orice semn de infecţie care nu dispare sau revine. Medicul dumneavoastră va decide dacă nu trebuie să mai utilizaţi Uzpruvo până când infecţia nu dispare. Spuneţi de asemenea medicului dumneavoastră dacă aveţi tăieturi deschise sau răni care se pot infecta.

**Descuamarea pielii – accentuarea roşeţii şi descuamarea pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului pot fi simptomele psoriazisului eritrodermic sau a dermatitei exfoliative, care reprezintă afecţiuni grave ale pielii. Trebuie să spuneți imediat medicului dacă observaţi oricare dintre aceste semne.**

**Alte reacţii adverse**

**Reacţii adverse frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 10)

* Diaree
* Greaţă
* Vărsături
* Senzaţie de oboseală
* Senzaţie de ameţeală
* Dureri de cap
* Mâncărimi („prurit”)
* Durere de spate, musculară sau articulară
* Dureri în gât
* Înroşire şi durere la locul administrării injecţiei
* Infecție a sinusurilor

**Reacţii adverse mai puţin frecvente** (pot afecta până la 1 pacient din 100)

* Infecții dentare
* Infecție micotică vaginală
* Depresie
* Nas înfundat sau blocat
* Sângerare, învineţire, induraţie, tumefiere şi senzaţie de mâncărime a pielii în zona de injectare
* Senzație de slăbiciune
* Căderea pleoapei şi lăsarea muşchilor pe o parte a feţei („paralizie facială” sau „paralizie Bell”), care de obicei sunt temporare
* O modificare a psoriazisului cu roşeaţă şi apariţia unor pustule noi pe piele, mici, de culoare galbenă sau albă, uneori însoţite de febră (psoriazis pustular)
* Descuamare a pielii (exfolierea pielii)
* Acnee

**Reacţii adverse rare** (pot afecta până la 1 pacient din 1000)

* Roşeaţă şi descuamare a pielii pe o suprafaţă mai mare a corpului, care pot fi însoţite de mâncărime sau durere (dermatita exfoliativă). Uneori, se dezvoltă simptome similare datorită unei modificări naturale a tipului simptomelor psoriazisului (psoriazis eritrodermic)
* Inflamația vaselor de sânge mici, care poate duce la o erupție pe piele cu mici umflături roșii sau violete, febră sau dureri articulare (vasculită)

**Reacţii adverse foarte rare** (pot afecta până la 1 pacient din 10000)

* Formarea de vezicule pe piele, care pot fi roşii, însoţite de mâncărime şi dureroase (pemfigoid bulos)
* Lupus cutanat sau sindrom similar lupusului (erupție pe piele de culoare roșie, în relief, cu aspect de solzi în zonele de piele care sunt expuse la soare, posibil însoțită de dureri articulare)

**Raportarea reacţiilor adverse**

Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [[Anexa V](https://www.ema.europa.eu/documents/template-form/qrd-appendix-v-adverse-drug-reaction-reporting-details_en.docx).](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Template_or_form/2013/03/WC500139752.doc) Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

**5. Cum se păstrează Uzpruvo**

* A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.
* A se păstra la frigider (2°C – 8°C). A nu se congela.
* A se păstra seringa preumplută în ambalajul secundar pentru a fi protejată de lumină.
* Înainte de administrare, Uzpruvo trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră).
* Dacă este necesar, seringile preumplute individuale de Uzpruvo pot fi păstrate și la temperatura camerei până la 30°C pentru o singură perioadă maximă de până la 30 de zile în ambalajul secundar, pentru a fi protejate de lumină. După ce seringa preumplută este scoasă pentru prima dată din frigider se va nota pe cutie data eliminării acesteia. Data de eliminare nu trebuie să depășească data de expirare inițială imprimată pe cutie. Odată ce o seringă a fost păstrată la temperatura camerei (până la 30°C), aceasta nu trebuie reintrodusă în frigider. După ce a fost păstrată la temperatura camerei, seringa trebuie eliminată dacă nu este utilizată în termen de 30 de zile sau până la data de expirare imprimată pe cutie, oricare survine prima.
* A nu se agita seringile preumplute de Uzpruvo. Agitarea energică prelungită poate deteriora medicamentul.

**A nu se utiliza acest medicament**

* După data de expirare care este înscrisă pe etichetă şi pe cutie după “EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
* Dacă lichidul prezintă modificări de culoare, este tulbure sau prezintă particule mari care plutesc în lichid (vezi pct. 6 ”Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului”).
* Dacă ştiţi sau credeţi că a fost expus la temperaturi extreme (de exemplu congelat sau încălzit accidental).
* Dacă medicamentul a fost agitat energic.

Uzpruvo este numai pentru o singură utilizare. Orice cantitate de medicament neutilizat rămasă în seringă trebuie aruncată.

Nu aruncaţi niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebaţi farmacistul cum să aruncaţi medicamentele pe care nu le mai folosiţi. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

**6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii**

**Ce conţine Uzpruvo**

* Substanţa activă este ustekinumab. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml.
* Celelalte componente sunt histidină, monoclorhidrat de histidină, polisorbat 80 (E433), zahăr şi apă pentru preparate injectabile

**Cum arată Uzpruvo şi conţinutul ambalajului**

Uzpruvo este o soluție injectabilă limpede, incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile. Este furnizat într-un ambalaj de carton care conţine 1 sau 2 doze unice, într-o seringă preumplută din sticlă a 1 ml. Fiecare seringă preumplută conţine ustekinumab 90 mg în 1 ml de soluţie injectabilă.

Este posibil să nu fie comercializate toate dimensiunile de ambalaj.

**Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

**Fabricanții**

Alvotech Hf

Sæmundargata 15-19

Reykjavik, 102

Islanda

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2–18

61118 Bad Vilbel

Germania

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

|  |  |
| --- | --- |
| **België/Belgique/Belgien**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 | **Lietuva**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |
| **България**STADA Bulgaria EOODTeл.: +359 29624626 | **Luxembourg/Luxemburg**EG (Eurogenerics) NVTél/Tel: +32 24797878 |
| **Česká republika**STADA PHARMA CZ s.r.o.Tel: +420 257888111 | **Magyarország**STADA Hungary KftTel.: +36 18009747 |
| **Danmark**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 | **Malta**Pharma.MT LtdTel: +356 21337008 |
| **Deutschland**STADAPHARM GmbHTel: +49 61016030 | **Nederland**Centrafarm B.V.Tel.: +31 765081000 |
| **Eesti**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 | **Norge**STADA Nordic ApSTlf: +45 44859999 |
| **Ελλάδα**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Österreich**STADA Arzneimittel GmbHTel: +43 136785850 |
| **España**Laboratorio STADA, S.L.Tel: +34 934738889 | **Polska**STADA Pharm Sp. z.o o.Tel: +48 227377920 |
| **France**EG LABO - Laboratoires EuroGenericsTél: +33 146948686 | **Portugal**Stada, Lda.Tel: +351 211209870 |
| **Hrvatska**STADA d.o.o.Tel: +385 13764111 | **România**STADA M&D SRLTel: +40 213160640 |
| **Ireland**Clonmel Healthcare Ltd.Tel: +353 526177777 | **Slovenija**Stada d.o.o.Tel: +386 15896710 |
| **Ísland**STADA Arzneimittel AGSími: +49 61016030 | **Slovenská republika**STADA PHARMA Slovakia, s.r.o.Tel: +421 252621933 |
| **Italia**EG SpATel: +39 028310371 | **Suomi/Finland**STADA Nordic ApS, Suomen sivuliikePuh/Tel: +358 207416888 |
| **Κύπρος**DEMO S.A. Pharmaceutical IndustryΤηλ: +30 2108161802 | **Sverige**STADA Nordic ApSTel: +45 44859999 |
| **Latvija**UAB „STADA Baltics“Tel: +370 52603926 |  |

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenţiei Europene pentru Medicamente: [https://www.ema.europa.eu](https://www.ema.europa.eu/).

Informații detaliate privind aceste medicament, inclusiv un videoclip despre modul de utilizare a seringii preumplute, sunt disponibile prin scanarea cu telefonul mobil a codului QR de mai jos sau de pe ambalajul secundar. Aceeași informație este disponibilă și în următorul URL: [uzpruvopatients.com](https://www.uzpruvopatients.com/)

Se va include codul QR

**Instrucţiuni pentru administrare**

**INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**Uzpruvo 90 mg soluție injectabilă în seringă preumplută**

**ustekinumab**

**pentru administrare subcutanată**

**Citiți cu atenție aceste instrucțiuni de utilizare înainte de a folosi Uzpruvo soluție injectabilă în seringă preumplută.**

La începerea tratamentului, personalul medical vă va asista la prima injecţie. Cu toate acestea, dumneavoastră împreună cu medicul dumeavoastră puteţi decide dacă vă puteţi injecta singur Uzpruvo. Dacă se întâmplă acest lucru, veţi fi instruit cum să vă autoinjectaţi Uzpruvo. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă aveţi întrebări referitoare la autoinjectare.

**Informații importante:**

* Se administrează doar subcutanat
* Nu amestecaţi Uzpruvo cu alte lichide pentru injectare
* Nu agitaţi seringile preumplute de Uzpruvo. Acest lucru este interzis deoarece agitarea puternică poate deteriora medicamentul. Nu folosiţi medicamentul dacă a fost agitat puternic. Utilizați o nouă seringă preumplută.

Verificaţi seringa preumplută pentru a fi siguri că:

* numărul de seringi preumplute şi concentraţia sunt corecte
* Dacă doza dumneavoastră este de 90 mg, veţi lua o seringă preumplută de 90 mg de Uzpruvo
* este medicamentul recomandat
* data expirării nu este depăşită
* seringa preumplută nu este deteriorată
* soluţia din seringa preumplută este limpede şi incoloră până la galben deschis și practic lipsită de particule vizibile
* soluţia din seringa preumplută nu este îngheţată.
* Înainte de administrare, Uzpruvo trebuie să atingă temperatura camerei (aproximativ o jumătate de oră).

Figura 1 ilustrează cum arată seringa preumplută de Uzpruvo



 Piston Corpul seringii Ac Capacul acului

Figura 1

**1. Pregătiți materialele necesare**

Pregătiți materialele de care aveți nevoie pentru administrarea injecției. Veți avea nevoie:

* tampoane antiseptice
* tampoane de bumbac sau tifon
* bandaj adeziv
* doza prescrisă de Uzpruvo (Figura 1)
* container pentru obiecte ascuțite (nu este inclus). Vezi Figura 2

Pregătiţi toate lucrurile de care aveţi nevoie şi aşezaţi-le pe o suprafaţă curată.

 Seringă Container

 preumplută Tampoane obiecte

 de Uzpruvo antiseptice ascuțite



 Bandaj Tampoane bumbac

 Adeziv sau tifon

Figura 2

**2. Alegeţi şi pregătiţi locul injectării:**

Alegeţi locul injectării (vezi Figura 3)

* Uzpruvo este administrat prin injectare sub piele (subcutanat).
* Alegeți locul injectării. Locurile propice pentru injectare sunt partea superioară a coapsei (picioare), fese, sau în jurul pântecului (abdomen) la cel puţin 5 cm distanţă de ombilic (buric).
* Dacă cineva vă asistă la administrarea injecţiei, atunci el sau ea poate alege, de asemenea, partea exterioară superioară a braţelor ca loc de injectare (vezi Figura 3)
* Folosiți o zonă diferită de injectare pentru fiecare administrare. Nu administrați injecția într-o zonă a pielii care este sensibilă, învinețită, roșie sau dură



Zonele de culoare galbenă sunt zonele recomandate pentru injectare

Figura 3

Pregătiţi locul de injectare

* Spălaţi-vă foarte bine pe mâini cu apă caldă şi săpun
* Ştergeţi pielea de la locul injecţiei cu un tampon antiseptic.
* Nu atingeţi din nou această zonă înainte de administrarea injecţiei. Lăsați pielea să se usuce înainte de injectare
* Nu ventilați sau suflați zona curățată
* Nu injectați prin haine

**3. Îndepărtaţi capacul de protecţie al acului (vezi Figura 4):**

* Capacul de protecţie trebuie îndepărtat atunci când sunteţi gata să injectaţi Uzpruvo
* Nu atingeți pistonul în timp ce îndepărtați capacul de protecție
* Țineți corpul seringii preumplute cu o mână și trageți capacul de protecție al acului imediat (vezi Figura 4)
* Aruncați capacul de protecție al acului. Nu reutilizați capacul
* Puteți remarca o picătură de lichid la capătul acului. Acest lucru este normal
* Nu atingeţi acul şi nici nu permiteţi ca acesta să atingă orice suprafaţă
* Injectaţi prompt doza, după ce aţi îndepărtat capacul de protecție al acului



Figura 4

**4. Injectaţi doza:**

Apucați seringa:

* Țineți corpul seringii preumplute cu o mână, între degetul mare și arătător (vezi Figura 5)
* Nu utilizați seringa preumplută dacă a căzut pe jos fără a avea capacul de protecție a acului. Dacă acest lucru se întâmplă, contactați medicul dumneavoastră sau farmacistul pentru instrucțiuni
* Nu trageţi pistonul înapoi niciun moment



Figura 5

Strângeți pielea și introduceți acul:

* Folosiți cealaltă mână pentru a strânge ușor zona curățată de piele. Țineți ferm
* Folosiți o mișcare rapidă, asemănătoare săgeții pentru a introduce acul în pielea strânsă la un unghi de 45 de grade (vezi Figura 6)



Figura 6

Injectați medicamentul

* Injectați tot lichidul folosind degetul mare pentru a împinge pistonul până la capăt până când seringa preumplută este goală (vezi Figura 7)



Figura 7

Lăsați acul să se retragă:

* Când pistonul este împins până la capătul cursei, continuaţi să exercitaţi o presiune pe capul pistonului. Scoateţi acul şi eliberaţi pielea
* Ridicaţi încet degetul mare de pe capul pistonului. Pistonul se va deplasa concomitent cu degetul mare și va retrage acul în dispozitivul de protecție (vezi Figura 8)



Figura 8

**5. După injectare:**

* După finalizarea injectării, apăsaţi un tampon de bumbac sau tifon pe locul injecţiei timp de câteva secunde după injectare (vezi Figura 9)
* La locul de injectare pot apărea câteva picături de sânge. Acest lucru este normal
* Nu frecaţi pielea la locul de injectare.
* Puteţi acoperi locul injecţiei cu un mic bandaj adeziv, dacă este necesar.



Figura 9

**6. Eliminare:**

* Seringile folosite trebuie plasate într-un container rezistent la înţepare, de exemplu un container pentru obiecte ascuţite în conformitate cu reglementările locale. Nu aruncați (eliminați) seringile utilizate în gunoiul menajer (vezi Figura 10).
* Tampoanele antiseptice, cele de bumbac sau tifon și ambalajele pot fi eliminate odată cu gunoiul menajer.
* Pentru siguranţa şi sănătatea dumneavoastră şi pentru siguranţa şi sănătatea celorlalţi, nu reutilizaţi niciodată seringile.



Figura 10