

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulfī 130 mg концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб (ustekinumab) в 26 ml (5 mg/ml).

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

Помощно(и) вещество(а) с известно действие

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

Това лекарство съдържа 10,4 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 26 ml, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълто-кафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Болест на Crohn при възрастни

Otulfī е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNFα, или имат медицински противопоказания за такива терапии.

Болест на Crohn при деца

OTULFI е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Otulfī концентрат за инфузионен разтвор е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на болест на Crohn.

Otulfī концентрат за инфузионен разтвор трябва да се използва само за интравенозната индукционна доза.

Дозировка

Възрастни

Болест на Crohn

Лечението с Otulfi трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона Otulfi 130 mg, както е указано в Таблица 1 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 1 Начална интравенозна доза на Otulfi

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза ^a	Брой флакони Otulfi 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на Otulfi инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или КХП на Otulfi инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с устекинумаб при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Болест на Crohn при деца (пациенти с тегло най-малко 40 kg)

Лечението със OTULFI трябва да се започне с единична интравенозна доза, основаваща се на телесното тегло. Инфузионният разтвор трябва да се приготви от няколко флакона OTULFI 130 mg, както е указано в Таблица 2 (вж. точка 6.6 за приготвянето).

Таблица 2 Начална интравенозна доза на OTULFI

Телесно тегло на пациента към момента на прилагане	Препоръчителна доза ^a	Брой флакони OTULFI 130 mg
≥ 40 kg до ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Приблизително 6 mg/kg

Първата подкожна доза трябва да се приложи на седмица 8 след интравенозната доза. За дозировката при последващата схема на подкожно приложение вижте точка 4.2 от КХП на OTULFI инжекционен разтвор (флакон) и инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Otulfi 130 mg е само за интравенозно приложение. Той трябва да се прилага в продължение на най-малко един час.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение с Otulfi пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. Otulfi не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на Otulfi. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение с Otulfi при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Otulfi, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Otulfi не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на Otulfi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Реакции, свързани с инфузията

В клиничните изпитвания са наблюдавани реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8). По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщава за сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции, свързани с инфузията. Ако се наблюдава сериозна или животозастрашаваща реакция, трябва да се започне подходяща терапия и приложението на устекинумаб да се преустанови.

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрене е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдение са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението с Otulfi.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно с Otulfi. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението с Otulfi трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имуносупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват Otulfi, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение с Otulfi не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Съпътстваща имуносупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб

в комбинация с имуносупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит, съпътстващото приложение на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn съпътстващото приложение на имуносупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда съпътстващото приложение на други имуносупресори и Otulfi или при преминаването към лечение с други биологични имуносупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали Otulfi може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на Otulfi трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клиничните проучвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на възраст 65 години и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Съдържание на натрий

Otulfi съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Otulfi обаче се разрежда с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий (вж. точка 6.6).

Полисорбат 80 (E 433)

Този лекарствен продукт съдържа 10,4 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 26 ml, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. В този контекст трябва да се имат предвид пациенти с известни алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Otulfi.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато

серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често съпътстващо приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези съпътстващо прилагани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти (> 5% от изследваната популация) са лекувани съпътстващо с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от съпътстващото приложение на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с псориазис, болест на Crohn или от предшестваща експозиция на анти-TNFα средства, при пациенти с псориазис или болест на Crohn.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават съпътстващо СУР450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориазис съпътстващото приложение на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn съпътстващото приложение на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията с Otulfi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Otulfi за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Otulfī не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориаатичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или улцерозен колит) са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 3 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органни класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Списък на нежелани реакции

Системо-органни класове	Честота: Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)

Психични нарушения	Нечести: депресия
Нарушения на нервната система	Чести: замаяване, главоболие Нечести: лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: орофарингеална болка Нечести: назална конгестия Редки: алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: сърбеж Нечести: пустулозен псориазис, екسفолация на кожата, акне Редки: екسفолативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: булозен пемфигид, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини

проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти, медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазис, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизирано съотношение на честотата = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса). Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност и реакции, свързани с инфузията

В проучванията с интравенозна индукция при болест на Crohn и улцерозен колит не се съобщават събития на анафилаксия или други сериозни реакции, свързани с инфузията, след единична интравенозна доза. В тези проучвания 2,2% от 785 пациенти, лекувани с плацебо, и 1,9% от 790 пациенти, лекувани с препоръчителната доза устекинумаб, съобщават нежелани събития, възникнали по време на или в рамките на един час от инфузията. По време на постмаркетинговото наблюдение се съобщават сериозни реакции, свързани с инфузията, включително анафилактични реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис

Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg с болест на Crohn

Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn съответно до седмица 240 и седмица 52. Като цяло профилът на безопасност в тази кохорта (n = 71) е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Otulfī е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедираните заболявания като псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23 устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI $\geq$ 220 и $\leq$ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скората с $\geq$ 100 точки) на седмица 6.

Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Съпътстващото приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аминосалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. Таблица 1, точка 4.2), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия.. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 4). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 4: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Препоръчителна доза устекинумаб N = 249	Плацебо N = 209	Препоръчителна доза устекинумаб N = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNF α терапия ** Неуспех на конвенционалната терапия

^a p < 0,001

^b p < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2 от КХП на Otulfi инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка или КХП на Otulfi инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична

ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 5).

Таблица 5: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^b
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^b	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNF α терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^b	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

[†] Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

[‡] Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNF α терапия

[§] Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNF α терапия

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^b номинално значима (p < 0,05)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор $\geq$ 220 точки и $\geq$ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено

се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в продължението на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скор е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; $n = 26$), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобрението на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образоването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ устекинумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Болест на Crohn при деца

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 48 педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg в междинен анализ на многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 52 седмици лечение (8 седмици индукционно и 44 седмици поддържащо лечение). Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойносляпа поддържаща схема с подкожно

приложение на 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 52,1% (25/48) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI $>12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 93,8% (45/48).

В таблица 6 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 6: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 23	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 25	Общ брой пациенти N = 48
Клинична ремисия *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия без кортикостероиди §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Клиничен отговор †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Ендоскопски отговор £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди Седмица М-44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скор по PCDAI $\geq 12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скорът SES-CD $\geq 50\%$ или скор SES-CD ≤ 2 при пациенти с изходен скор SES-CD ≥ 3 .

Коригиране на честотата на приложение

Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор (loss of response, LOR) въз основа на скор по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация с тегло най-малко 40 kg е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението

Средната промяна спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно -11,17 mg/l (24,159) и -538,2 mg/kg (1271,33).

Качество на живот, свързано със здравето

Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

След препоръчителната интравенозна индукционна доза медианата на максималната серумна концентрация на устекинумаб, наблюдавана 1 час след инфузията, е 126,1 µg/ml при пациентите с болест на Crohn.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с болест на Crohn, псориазис и/или псориаатичен артрит и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориаатичен артрит.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания с интравенозно приложение на устекинумаб при пациенти в старческа възраст или педиатрични пациенти с тегло под 40 kg.

При пациенти с болест на Crohn вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на $\pm 20\%$ от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Съпътстващото приложение на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

Педиатрична популация

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn с тегло най-малко 40 kg, лекувани с препоръчителната доза, основаваща се на теглото, като цяло са сравними с тези при възрастни пациенти с болест на Crohn, лекувани с доза, основаваща се на теглото.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат дихидрат (E385)
L-хистидин
L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат
L-метионин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти. Otulfi трябва да се разрежда само с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор.

Otulfі не трябва да се прилага едновременно в една и съща интравенозна система с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

3 години

Да не се замразява.

Доказана е химична и физична стабилност по време на употреба за 24 часа при 15-25 °C.

Да не се връща обратно в хладилника след разреждане.

От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се употреби незабавно, освен ако методът на разреждане изключва риск от микробно замърсяване. Ако не се употреби незабавно, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

26 ml разтвор в 30 ml флакон от стъкло тип I, затворен с бромобутилова запушалка. Otulfi се разпространява в опаковка по 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът във флакона Otulfi не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на видими частици или промяна на цвета, преди да се приложи. Разтворът е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако съдържа видими чужди частици.

Разреждане

Otulfi концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разреди и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Otulfi въз основа на теглото на пациента (вж. точка 4.2, Таблица 1). Всеки флакон Otulfi 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб. Използвайте само пълни флакони Otulfi.
2. Изтеглете и изхвърлете от инфузионния сак 250 ml обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, равен на обема Otulfi, който трябва да се добави. (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон Otulfi, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml)
3. Изтеглете 26 ml Otulfi от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. Преди приложението проверете визуално разределения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
5. Приложете разределения разтвор за период от най-малко един час. След като се разреди, прилагането на инфузионния разтвор трябва да се извърши в рамките на 24 часа след разреждането в инфузионния сак.
6. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерилен, апирогенен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
7. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/1/24/1863/003

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulf 45 mg инжекционен разтвор

Otulf 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Otulf 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Otulf 45 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Otulf 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Otulf 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб (ustekinumab) в 1 ml.

Помощно вещество с известно действие

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон с 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Otulf 45 mg инжекционен разтвор

Инжекционен разтвор (инжекция)

Otulf 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Инжекционен разтвор (инжекция)

Otulf 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка.

Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълто-кафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

Otulfī е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

Otulfī е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при деца и пациенти в юношеска възраст на 6 години и по-големи и при които има недостатъчен контрол или непоносимост към други системни терапии или фототерапии (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

Otulfī, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn при възрастни

Otulfī е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNF α .

Болест на Crohn при деца

OTULFI е показан за лечение на умерена до тежка активна болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg, които са имали недостатъчен отговор или имат непоносимост към конвенционална или към биологична терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Otulfī е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които Otulfī е показан.

Дозировка

Плаков псориазис

Препоръчителната дозировка на Otulfī е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 3).

Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчваната дозировка на Otulfī е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли

преустановяване на лечението.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с устекинумаб при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на устекинумаб при деца с псориазис на възраст под 6 години или при деца с псориаитичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени.

Плаков псориазис при педиатрични пациенти (6 години и по-големи)

Препоръчителната доза на Otulfi според телесното тегло е показана по-долу (таблици 1 и 2). Otulfi трябва да се прилага на седмици 0 и 4, след това на всеки 12 седмици.

Таблица 1: Препоръчителна доза Otulfi при педиатрични пациенти с псориазис

Телесно тегло към момента на прилагане	Препоръчителна доза
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 - ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

За изчисляване на обема за инжектиране (ml) за пациенти < 60 kg използвайте следната формула: телесно тегло (kg) x 0,0083 (ml/kg) или вижте Таблица 2. Изчисленият обем трябва да се закръгли до най-близкото деление 0,01 ml и да се прилага с градуирана спринцовка от 1 ml. Наличен е флакон от 45 mg за педиатрични пациенти, които трябва да получават по-малко от цялата доза 45 mg.

Таблица 2: Обеми за инжектиране на Otulfi при педиатрични пациенти с псориазис < 60 kg

Телесно тегло по време на дозиране (kg)	Доза (mg)	Обем за инжектиране (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

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици, трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Възрастни

Болест на Crohn

В схемата на лечение първата доза на Otulfi се прилага интравенозно. За дозировката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на Otulfi 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg Otulfi трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това, се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението с Otulfi. При пациентите, които са се повлияли от лечението с Otulfi, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Устекинумаб не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Болест на Crohn при деца (пациенти с тегло най-малко 40 kg)

В схемата на лечение първата доза OTULFI се прилага интравенозно. За дозировката при схемата на интравенозно приложение вижте точка 4.2 от КХП на OTULFI 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg OTULFI трябва да се извърши на седмица 8 след интравенозната доза. След това се препоръчва приложение на всеки 12 седмици.

Пациентите, които имат загуба на отговор при приложение на всеки 12 седмици, може да се повлияят благоприятно от увеличаване на честотата на приложение на всеки 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие пациентите може да получават доза на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици според клиничната преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се помисли за преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след интравенозната индукционна доза или 16 седмици след коригиране на дозата.

По време на лечението с OTULFI може да се продължи употребата на имуномодулатори, съединения на 5-аминосалицилат (5-ASA), антибиотици и/или кортикостероиди. При пациенти, които са се повлияли от лечението със OTULFI, тези лекарства може да се намалят или да се преустановят в съответствие със стандартното лечение.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Otulfі 45 mg флакони или 45 mg и 90 mg предварително напълнени спринцовки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират Otulfі, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество Otulfі съгласно указанията в листовката. Подробни указания за употреба са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1. Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение с Otulfi пациентите трябва да се изследват за туберкулозна инфекция. Otulfi не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкулозна инфекция трябва да започне преди приложението на Otulfi. Антитуберкулозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение с Otulfi при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Otulfi, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Otulfi не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи

подходяща терапия и приложението на Otulfi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подоброение е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдационно проучване са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението с Otulfi.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно с Otulfi. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението с Otulfi трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имunosупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват Otulfi, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение с устекинумаб не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Съпътстваща имunosупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит съпътстващото приложение на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn съпътстващото приложение на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда съпътстващото приложение на други имunosупресори и Otulfi или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

Имунотерапия

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имунотерапия за алергии. Не е известно дали устекинумаб може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на Otulfi трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клиничните проучвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на възраст 65 години и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Този лекарствен продукт съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. В този контекст трябва да се имат предвид пациенти с известни алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Otulfi.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често съпътстващо приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези съпътстващо прилагани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти ($> 5\%$ от изследваната популация) са лекувани съпътстващо с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от съпътстващото приложение на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с

псориатичен артрит, болест на Crohn или от предшестваща експозиция на анти-TNF α средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават съпътстващо CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, съпътстващото приложение на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит съпътстващото приложение на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията с Otulfi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Otulfi за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции (> 5%) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориастичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или с улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 3 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 3 Списък на нежелани реакции

Системо-органични класове	Честота: Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: Целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: Реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: Депресия
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие Нечести: Лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Орофарингеална болка Нечести: Назална конгестия Редки: Алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: Организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Сърбеж Нечести: Пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: Ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: Булозен пемфигOID, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: Болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: Лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: Реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са

докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориаатично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит.

Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизирано съотношение на честотата = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса).

Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

Педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис

Безопасността на устекинумаб е проучена в две проучвания фаза 3 при педиатрични пациенти с умерен до тежък плаков псориазис. Първото проучване е при 110 пациенти на възраст от 12 до 17 години, лекувани в продължение на 60 седмици, а второто проучване е при 44 пациенти на възраст от 6 до 11 години, лекувани в продължение на 56 седмици. Като цяло съобщените нежелани събития в тези две проучвания с данни за безопасност до 1 година са подобни на тези, наблюдавани в предишни проучвания при възрастни с плаков псориазис.

Педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg с болест на Crohn

Безопасността на устекинумаб е проучена в едно проучване фаза 1 и едно проучване фаза 3 при педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn съответно до седмица 240 и седмица 52. Като цяло профилът на безопасност в тази кохорта (n = 71) е подобен на този, наблюдаван в предишни проучвания при възрастни с болестта на Crohn.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за

лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Otulf е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медирираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедирирани заболявания като псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23 устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмица.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две

рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, МТХ или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия.

Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията с устекинумаб в първоначалната си схема на дозиране, след като подобренето им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16.

Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скор на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) в границите от 10 до 12. Близко една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориаатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 4 и 5).

Таблица 4. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg

Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (РВО)

^б ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 5 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (АСCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a

Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

^b p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1-вата година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18-тия месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3-та година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на ≥ 50% подобрение по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрение спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Подобрението се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрение се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и въпросникът за работни ограничения (Work Limitations Questionnaire, WLQ) също показват значително подобрение във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4,

последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) α . В проучване 2, повечето пациенти (58%, n = 180) са били лекувани с едно или повече анти-TNF α средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF α лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 6 по-долу.

Таблица 6 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит
Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	206	205	204	104	103	105
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^b	9 (9%) ^b
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA^r	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA^r	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA^r	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

- ^a $p < 0,001$
^б $p < 0,05$
^в $p = NS$
^г Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA засегната псориаатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsA response criteria, PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрене в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF α средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрене в скоростите за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрене в скората за ентезит и числено подобрене (не е статистически значимо) в скората за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренятията в скората за ентезит и в скората за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор

Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмица в общия модифициран vdH-S скор (среден $\pm$ SD скор е $0,97 \pm 3,85$ в групата на плацебо, в сравнение с $0,40 \pm 2,11$ и $0,39 \pm 2,40$ при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от съпътстващото приложение на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрене на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо $\geq 0,3$ подобрене на HAQ-DI скората спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрене на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрене в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрене в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично

заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрене на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ устекинумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Плаков псориазис при педиатрични пациенти

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот при педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с плаков псориазис.

Пациенти в юношеска възраст (12-17 години)

Ефикасността на устекинумаб е проучена при 110 педиатрични пациенти на възраст от 12 до 17 години с умерен до тежък плаков псориазис в многоцентрово, рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано проучване фаза 3 (CADMUS). Пациентите са рандомизирани да получават или плацебо (n = 37), или препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; n = 36), или половината от препоръчителната доза устекинумаб (n = 37), чрез подкожно инжектиране на седмици 0 и 4, след това прилагане на всеки 12 седмици (q12w). На седмица 12 пациентите, лекувани с плацебо са преминали на устекинумаб.

Пациенти с PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 и засегната телесна повърхност (BSA) поне 10%, които са били кандидати за системна терапия или фототерапия, са отговаряли на условията на проучването. Приблизително 60% от пациентите са били подложени на предшестваща конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 11% от пациентите са имали предшестваща терапия с биологични средства.

Първичната крайна точка е съотношението на пациентите, които са достигнали PGA оценка на изчистени (0) или минимални (1) плаки на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90, промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичен индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI), промяна спрямо изходното ниво на общата оценка по скалата на Въпросник за качество на живот при деца (Paediatric Quality of Life Inventory, PedsQL) на седмица 12. На седмица 12, пациентите третирани с устекинумаб показват значително по-голямо подобрене на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот в сравнение с плацебо (таблица 7).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност за периода от 52 седмици след първото приложение на изпитвания лекарствен продукт. Съотношението на пациентите с PGA оценка на изчистени (0) или минимални (1) плаки и съотношението на постигналите PASI 75 показва разлика между групата лекувана с устекинумаб и плацебо групата на първата визита на седмица 4 след началната, достигайки максимум до седмица 12. Подобренията в PGA, PASI, CDLQI и PedsQL се поддържат до седмица 52 (таблица 7).

Таблица 7: Обобщение на първичните и вторичните крайни точки на седмица 12 и седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS) (Възраст 12-17 г.)			
	Седмица 12		Седмица 52
	Плацебо	Препоръчителна доза Устекинумаб	Препоръчителна доза Устекинумаб
	N (%)	N (%)	N (%)
Рандомизирани пациенти	37	36	35
PGA			

PGA на изчистени (0) или минимални (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA на изчистени (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 респондери	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 респондери	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 респондери	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI от 0 или 1 ^б	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^в	20 (57,1%)
PedsQL			
Промяна спрямо изходно ниво Средно (SD) ^г	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^д	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^б CDLQI: CDLQI е дерматологичен инструмент за измерване на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI от 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.

^в p = 0,002

^г PedsQL: PedsQL е обща скала за измерване на свързаното със здравето качество на живот, разработена за употреба в популациите на деца и юноши. За плацебо групата на седмица 12, N = 36

^д p = 0,028

По време на плацебо-контролирания период до седмица 12, ефикасността на двете дозови групи, препоръчителната и половината от препоръчителната, като цяло е сравнима в първичната крайна точка (69,4 и 67,6% съответно), въпреки че има данни на дозов отговор за по-високи стойности на критериите за ефикасност (напр. PGA на изчистени (0), PASI 90). След седмица 12, ефикасността като цяло е по-висока и по-продължителна при групата с препоръчителна доза, в сравнение с групата на половината от препоръчителната доза, при която се наблюдава по-често умерена загуба на ефикасност в края на всеки 12-седмичен дозов интервал. Профилите на безопасност на препоръчителната доза и на половината от препоръчителната доза са сравними.

Деца (6-11 години)

Ефикасността на устекинумаб е проучена при 44 педиатрични пациенти на възраст от 6 до 11 години с умерен до тежък плаков псориазис в открито, многоцентрово проучване фаза 3 с едно рамо (CADMUS Jr.). Пациентите са лекувани с препоръчителната доза устекинумаб (вж. точка 4.2; n = 44) чрез подкожна инжекция в седмици 0 и 4, последвано от прилагане веднъж на всеки 12 седмици (q12w).

Пациенти с PASI $\geq$ 12, PGA $\geq$ 3 и със засегната BSA най-малко 10%, които са кандидати за системна терапия или фототерапия, са били подходящи за проучването. Приблизително 43% от пациентите имат предшестваща експозиция на конвенционална системна терапия или фототерапия. Приблизително 5% от пациентите имат предшестваща експозиция на биологични средства.

Първичната крайна точка е процентът пациенти, постигнали скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12. Вторичните крайни точки включват PASI 75, PASI 90 и промяна спрямо изходното ниво на Дерматологичния индекс за качество на живот при деца (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) на седмица 12. На седмица 12 пациентите, лекувани с устекинумаб, показват клинично значимо подобрене на псориазиса и свързаното със здравето качество на живот (таблица 8).

Всички пациенти са проследявани за ефикасност до 52 седмици след първото приложение на проучваното лекарство. Процентът на пациентите със скор на PGA изчистени (0) или минимални (1) на седмица 12 е 77,3%. Ефикасност (определена като PGA 0 или 1) е наблюдавана още при първото посещение след изходното ниво на седмица 4, а процентът на пациентите, достигнали скор на PGA 0 или 1, се повишава до седмица 16, като след това остава относително стабилен до седмица 52. Подобрененията на PGA, PASI и CDLQI се поддържат до

седмица 52 (таблица 8).

Таблица 8 Обобщение на първичната и вторичните крайни точки на седмица 12 и на седмица 52

Педиатрично проучване при псориазис (CADMUS Jr.) (Възраст 6-11 г.)		
	Седмица 12	Седмица 52
	Препоръчителна доза устекинумаб	Препоръчителна доза устекинумаб
	N (%)	N (%)
Включени пациенти	44	41
PGA		
PGA на изчистени (0) или минимални (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA на изчистени (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 респондери	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 респондери	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 респондери	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Пациенти с CDLQI > 1 на изходно ниво	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI 0 или 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI е дерматологичен инструмент за оценка на ефекта на кожния проблем върху свързаното със здравето качество на живот при педиатричната популация. CDLQI 0 или 1 показва, че няма ефект върху качеството на живот на детето.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скор с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания.

Съпътстващото приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аminosалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. точка 4.2 на КХП на Otulfi 130 mg концентрат за инфузионен разтвор), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 9). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 9: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Препоръчителна доза устекинумаб N = 249	Плацебо N = 209	Препоръчителна доза устекинумаб N = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия
70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNF α терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

^a p < 0,001

^b p < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 10).

Таблица 10: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^b
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^b	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNF α терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^b	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като

намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

† Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

‡ Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNF α терапия

§ Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNF α терапия

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^b номинално значима ($p < 0,05$)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор ≥ 220 точки и ≥ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапиите, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в продължението на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скор е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; $n = 26$), фистулите на

12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобренето на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образоването на антитела срещу устекинумаб е свързано с повишен клирънс на устекинумаб при пациенти с болест на Crohn. Не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ устекинумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Болест на Crohn при деца

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 48 педиатрични пациенти с тегло най-малко 40 kg в междинен анализ на многоцентрово проучване фаза 3 (UNITI-Jr) за педиатрични пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn (дефинирана чрез Индекс на активността на болестта на Crohn [PCDAI] >30) в продължение на 52 седмици лечение (8 седмици индукционно и 44 седмици поддържащо лечение). Пациентите, включени в проучването, или не са имали достатъчен отговор, или са имали непоносимост към предходна биологична или конвенционална терапия за болестта на Crohn. Проучването включва открито индукционно лечение с единична интравенозна доза устекинумаб приблизително 6 mg/kg (вж. точка 4.2), последвано от рандомизирана двойнослеп поддържаща схема с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб на всеки 8 седмици или на всеки 12 седмици.

Резултати за ефикасност

Първичната крайна точка на проучването е клинична ремисия на седмица 8 от индукцията (дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10). Процентът на пациентите, постигнали клинична ремисия, е 52,1% (25/48) и е сравним с този, наблюдаван в проучванията фаза 3 на устекинумаб при възрастни.

Клиничен отговор е наблюдаван още на седмица 3. Процентът на пациентите с клиничен отговор на седмица 8 (дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на общия скор по PCDAI $>12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30) е 93,8% (45/48).

В таблица 11 са представени анализите на вторичните крайни точки по време на поддържащата терапия до седмица 44.

Таблица 11: Резюме на вторичните крайни точки по време на поддържащото лечение седмица 44

	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 23	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 25	Общ брой пациенти N = 48
Клинична ремисия *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия без кортикостероиди §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Клинична ремисия при пациенти, които са били в клинична ремисия при индукцията седмица 8 *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Клиничен отговор †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Ендоскопски отговор £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Клиничната ремисия е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки.

§ Ремисия без кортикостероиди е дефинирана като скор по PCDAI ≤ 10 точки и без прием на кортикостероиди в продължение на поне 90 дни преди Седмица М-44.

† Клиничният отговор е дефиниран като намаление спрямо изходното ниво на скор по PCDAI $\geq 12,5$ точки с общ скор по PCDAI не повече от 30.

£ Ендоскопският отговор е дефиниран като намаление на скорa SES-CD $\geq 50\%$ или скор SES-CD ≤ 2 при пациенти с изходен скор SES-CD ≥ 3 .

Коригиране на честотата на приложение

Пациентите, които преминават на поддържащо лечение и имат загуба на отговор (loss of response, LOR) въз основа на скорa по PCDAI, отговарят на условията за коригиране на дозата. Пациентите или преминават от лечение на всеки 12 седмици на всеки 8 седмици, или остават на лечение на всеки 8 седмици (плацебо корекция). 2 пациенти са с коригирана доза към по-краткия интервал на приложение. При тези пациенти клинична ремисия е постигната при 100% (2/2) от пациентите 8 седмици след коригиране на дозата.

Профилът на безопасност на схемата на индукционно приложение и на двете схеми на поддържащата схема на лечение при педиатричната популация с тегло най-малко 40 kg е сравним с този, установен при популацията на възрастни с болест на Crohn (вж. точка 4.8).

Серумни и фекални биомаркери на възпалението

Средната промяна спрямо изходното ниво при поддържащо лечение на седмица 44 на концентрациите на С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин е съответно -11,17 mg/l (24,159) и -538,2 mg/kg (1271,33).

Качество на живот, свързано със здравето

Общите скорове по IMPACT-III и всички поддомейни (чревни симптоми, системни симптоми, свързани с умора, и благосъстояние) показват клинично значими подобрения след 52 седмици.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориаатичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn след интравенозна доза от ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 µg/ml до 2,24 µg/ml и от 0,61 µg/ml до 0,76 µg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориаатичен артрит.

Коригиране на честотата на приложение

Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на

Crohn рандомизирани участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат по-ниски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn вариабилността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на $\pm 20\%$ от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Съпътстващото приложение на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с псориазис, на възраст от 6 до 17 години, лекувани с препоръчителната доза според телесното тегло, са сравними с тези при възрастната популация с псориазис, лекувана с доза за възрастни.

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти на възраст 12-17 години с псориазис (CADMUS), лекувани с половината от препоръчителната доза според телесното тегло, са значително по-ниски от тези при възрастни пациенти.

Серумните концентрации на устекинумаб при педиатрични пациенти с болест на Crohn с тегло най-малко 40 kg, като цяло са сравними с тези при възрастни пациенти с болест на Crohn.

Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата

на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор
3 години

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
3 години

Отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30 °C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте флакона или предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за

да се предпазят от светлина.

Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки може да се съхраняват при стайна температура до 30 °C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор

0,5 ml разтвор в 3 ml флакон от стъкло тип I, затворен със запушалка от хлоробутилова гума.

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

0,5 ml разтвор в 1 ml спринцовка от стъкло тип I с фиксирана 29G тънкостенна, ½ инч игла от неръждаема стомана, капачка на иглата, несъдържаща латекс, и глава на буталото от бромобутилова гума. Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка

1 ml разтвор в 1 ml спринцовка от стъкло тип I с фиксирана 29G тънкостенна, ½ инч игла от неръждаема стомана, капачка на иглата, несъдържаща латекс, и глава на буталото от бромобутилова гума. Спринцовката е снабдена с устройство за пасивна защита.

Otulfī се разпространява в опаковка по 1 флакон или опаковка от 1 предварително напълнена спринцовка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът във флакон или предварително напълнената спринцовка с Otulfī не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на видими частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълто-кафяв и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако съдържа видими чужди частици. Преди прилагане Otulfī трябва да достигне стайна температура (приблизително за около половин час). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Otulfī не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал във флакона и спринцовката, не трябва да се използва. Otulfī се доставя като стерилни флакон за еднократна употреба или предварително напълнена спринцовка за еднократна употреба. Спринцовката, иглата и флаконът не трябва да се използват повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Когато се използва еднородов флакон, препоръчва се използването на спринцовка от 1 ml с игла 27G, ½ инч (13 mm).

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор

EU/1/24/1863/004

Otulfli 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/24/1863/001

Otulfli 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
EU/1/24/1863/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб (ustekinumab) в 0,5 ml.
Помощно вещество с известно действие
Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб (ustekinumab) в 1 ml.
Помощно вещество с известно действие
Това лекарство съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1κ моноклонално антитяло към интерлевкин (IL)–12/23, произведено в клетъчна линия от яйчник на китайски хамстер с помощта на рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инжекционен разтвор (инжекция)

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Инжекционен разтвор (инжекция)

Разтворът е бистър и безцветен до бледожълто-кафяв.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Плаков псориазис

Otulfī е показан за лечение на умерен до тежък плаков псориазис при възрастни, които не са се повлияли, имат противопоказания или непоносимост към други системни терапии, включващи циклоспорин, метотрексат (MTX) или ПУВА (псорален и ултравиолетови А лъчи) терапия (вж. точка 5.1).

Псориатичен артрит (PsA)

Otulfī, самостоятелно или в комбинация с MTX, е показан за лечение на активен псориатичен

артрит при възрастни пациенти, при които отговорът към предшестващо лечение с небиологични модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD) е бил недостатъчен (вж. точка 5.1).

Болест на Crohn при възрастни

Otulfī е показан за лечение на възрастни пациенти с умерена до тежка активна болест на Crohn, които са се повлияли недостатъчно, вече не се повлияват или имат непоносимост към конвенционалната терапия или към антагонист на TNF α .

4.2 Дозировка и начин на приложение

Otulfī е предназначен за употреба под ръководството и надзора на лекар с опит в диагностицирането и лечението на заболявания, за които Otulfī е показан.

Дозировка

Плаков псориазис

Препоръчителната дозировка на Otulfī е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли прекратяване на терапията.

Пациенти с телесно тегло > 100 kg

За пациенти с телесно тегло > 100 kg първоначалната доза е 90 mg, приложена подкожно, последвана от доза 90 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. При тези пациенти дозата от 45 mg също е ефикасна, но по-голяма ефикасност има дозата от 90 mg. (вж. точка 5.1, таблица 3).

Псориатичен артрит (PsA)

Препоръчваната дозировка на Otulfī е начална доза 45 mg, приложена подкожно, последвана от доза 45 mg 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Алтернативно, при пациенти с телесно тегло > 100 kg, може да се използват 90 mg.

При пациенти, които не са се повлияли от лечението до 28 седмици трябва да се обмисли преустановяване на лечението.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Не са провеждани проучвания с устекинумаб при тези популации пациенти. Не може да се даде препоръка за дозата.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на устекинумаб при деца с псориазис на възраст под 6 години или при деца с псориатичен артрит под 18-годишна възраст все още не са установени. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на предварително напълнената спринцовка за дозировка и начин на приложение при педиатрични пациенти на 6 години и по-големи с псориазис.

Болест на Crohn

В схемата на лечение първата доза на Otulfī се прилага интравенозно. За дозировката при интравенозна схема на прилагане вижте точка 4.2 от КХП на Otulfī 130 mg концентрат за инфузионен разтвор.

Първото подкожно приложение на 90 mg Otulfī трябва да се извърши на седмица 8 след

интравенозната доза. След това, се препоръчва приложение през 12 седмици.

Пациенти, които не се повлияват достатъчно до 8 седмици след първата подкожна доза, може да получат втора подкожна доза по това време (вж. точка 5.1).

Пациенти, при които има загуба на отговор при прилагане през 12 седмици, може да имат полза от повишение на честотата на приложение през 8 седмици (вж. точка 5.1, точка 5.2).

Впоследствие дозата може да се прилага на пациентите през 8 седмици или през 12 седмици въз основа на клинична преценка (вж. точка 5.1).

Трябва да се обмисли преустановяване на лечението при пациенти, които не показват данни за терапевтична полза 16 седмици след i.v. индукционна доза или 16 седмици след преминаване към прилагане на поддържаща доза през 8 седмици.

Приложението на имуномодулатори и/или кортикостероиди може да продължи по време на лечението с Otulfi. При пациентите, които са се повлияли от лечението с Otulfi, приложението на кортикостероиди може да се намали или да се преустанови в съответствие със стандарта на лечение.

При болест на Crohn, ако терапията се прекъсне, подновяването на лечението с подкожно приложение през 8 седмици е безопасно и ефективно.

Старческа възраст (≥ 65 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 4.4).

Бъбречно и чернодробно увреждане

Устекинумаб не е проучван при тези популации пациенти. Не могат да се направят препоръки за дозиране.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на устекинумаб при лечение на болест на Crohn при педиатрични пациенти с тегло под 40 kg все още не са установени. Липсват данни. Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба при педиатрични пациенти. Вижте точка 4.2 от КХП на концентрата за инфузионен разтвор и предварително напълнената спринцовка за дозировка и начин на приложение при педиатрични пациенти с болест на Crohn с тегло най-малко 40 kg.

Начин на приложение

Otulfi 45 mg и 90 mg предварително напълнени писалки са само за подкожно инжектиране. По възможност кожните участъци с изявен псориазис трябва да се избягват като място на инжектиране.

След подходящо обучение за техниката на подкожно инжектиране пациентите или техните болногледачи могат да инжектират Otulfi, ако лекарят реши, че това е уместно. Все пак лекарят трябва да осигури подходящо проследяване на пациентите. Пациентите или техните болногледачи трябва да бъдат инструктирани да инжектират предписаното количество Otulfi съгласно указанията в листовката. Подробни указания за употреба са дадени в листовката.

За по-нататъшни указания за приготвяне и специални предпазни мерки при работа вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Клинично значима, активна инфекция (напр. активна туберкулоза, вж. точка 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Инфекции

Устекинумаб може да има потенциал да увеличава риска от инфекции и да реактивира латентни инфекции. При клинични проучвания и постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис се наблюдават сериозни бактериални, гъбични и вирусни инфекции при пациенти, приемащи устекинумаб (вж. точка 4.8).

При пациенти, лекувани с устекинумаб, се съобщава за опортюнистични инфекции, включващи реактивиране на туберкулоза, други опортюнистични бактериални инфекции (включително атипична микобактериална инфекция, менингит, причинен от *Listeria*, пневмония, причинена от *Legionella*, и нокардиоза), опортюнистични микотични инфекции, опортюнистични вирусни инфекции (включително енцефалит, причинен от херпес симплекс 2) и паразитни инфекции (включително очна токсоплазмоза).

Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при пациенти с хронични инфекции или анамнеза за рецидивираща инфекция (вж. точка 4.3).

Преди започването на лечение с Otulfi пациентите трябва да се изследват за туберкуозна инфекция. Otulfi не трябва да се прилага при пациенти с активна туберкулоза (вж. точка 4.3). Лечението на латентна туберкуозна инфекция трябва да започне преди приложението на Otulfi. Антитуберкуозната терапия също трябва да бъде обсъдена преди началото на лечение с Otulfi при пациенти с анамнеза за латентна или активна туберкулоза, при които не може да се потвърди адекватен курс на лечение. Пациентите, приемащи Otulfi, трябва да се наблюдават внимателно за признаци и симптоми на активна туберкулоза по време на лечението и след него.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да потърсят лекарски съвет, ако се появят признаци или симптоми, предполагащи инфекция. Ако пациент развие сериозна инфекция, състоянието му трябва внимателно да се следи и Otulfi не трябва да се прилага, докато инфекцията не бъде овладяна.

Злокачествени заболявания

Имуносупресори като устекинумаб имат потенциал да увеличават риска от злокачествени заболявания. Някои пациенти, които са приемали устекинумаб в клинични проучвания и в постмаркетингово наблюдационно проучване при пациенти с псориазис, са развили кожни и некожни злокачествени заболявания (вж. точка 4.8). Рискът от злокачествени заболявания може да е по-висок при пациенти с псориазис, които са лекувани с други биологични лекарства в хода на заболяването.

Не са провеждани проучвания, в които участват пациенти с анамнеза за злокачествени заболявания или в които продължава лечението на пациенти, развили злокачествено заболяване по време на приема на устекинумаб. Затова трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда приложението на Otulfi при тези пациенти.

Всички пациенти, по-специално тези над 60 години, пациенти с анамнеза за продължителна имуносупресивна терапия или такива с анамнеза за ПУВА-терапия, трябва да се наблюдават за поява на рак на кожата (вж. точка 4.8).

Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност

Системни

Сериозни реакции на свръхчувствителност са докладвани в постмаркетингови условия, в някои

случаи няколко дни след лечението. Има случаи на анафилаксия и ангиоедем. Ако се появи анафилактична или друга сериозна реакция на свръхчувствителност, трябва да се назначи подходяща терапия и приложението на Otulfi трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Респираторни

Случаи на алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония и неинфекциозна организираща пневмония са съобщени по време на постмаркетинговата употреба на устекинумаб. Клиничните прояви включват кашлица, диспнея и интерстициални инфилтрати след една до три дози. Сериозните последици включват дихателна недостатъчност и продължителна хоспитализация. Подобрене е съобщавано след преустановяване на лечението с устекинумаб и в някои случаи при приложение на кортикостероиди. Ако бъде изключена инфекция и диагнозата се потвърди, приложението на устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение (вж. точка 4.8).

Сърдечносъдови събития

При пациенти с псориазис, с експозиция на устекинумаб, в постмаркетингово наблюдение са наблюдавани сърдечносъдови събития, включително инфаркт на миокарда и мозъчно-съдов инцидент. Рисковите фактори за сърдечносъдово заболяване трябва да се оценяват редовно по време на лечението с Otulfi.

Ваксинации

Препоръчва се да не се прилагат живи вирусни или живи бактериални ваксини (като БЦЖ) едновременно с Otulfi. Не са провеждани конкретни проучвания при пациенти, върху които наскоро е прилагана жива вирусна или жива бактериална ваксина. Няма данни за вторично предаване на инфекция чрез живи ваксини при пациенти, получаващи устекинумаб. Лечението с Otulfi трябва да се преустанови най-малко за 15 седмици след последната доза преди поставянето на жива вирусна или жива бактериална ваксина и може да се възобнови най-малко 2 седмици след ваксинирането. Лекарите, предписващи лекарството, трябва да направят справка с Кратката характеристика на продукта за конкретната ваксина за допълнителна информация и указания за съпътстващо приложение на имunosупресивни лекарства след ваксиниране.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.5 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Пациентите, които употребяват Otulfi, може да получат едновременно инактивирани или убити ваксини.

Дългосрочното лечение с устекинумаб не потиска хуморалния имунен отговор към пневмококовите полизахаридни ваксини или към ваксините срещу тетанус (вж. точка 5.1).

Съпътстваща имunosупресивна терапия

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични продукти или фототерапия. При проучвания при псориазисен артрит съпътстващото приложение на МТХ не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn съпътстващото приложение на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. Трябва да се подхожда с повишено внимание, когато се обсъжда съпътстващото приложение на други имunosупресори и Otulfi или при преминаването към лечение с други биологични имunosупресори (вж. точка 4.5).

Имуноterapia

Устекинумаб не е оценяван при пациенти, които са подлагани на имуноterapia за алергии. Не е

известно дали устекинумаб може да се отрази на имунотерапията при алергии.

Сериозни кожни заболявания

При пациенти с псориазис се съобщава за случаи на ексфолиативен дерматит след лечение с устекинумаб (вж. точка 4.8). Пациентите с плаков псориазис може да развият еритродермичен псориазис като част от естествения ход на заболяването със симптоми, които може от клинична гледна точка да не се отличават от ексфолиативния дерматит. Лекарите трябва да внимават за симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит като част от мониторирането на псориазиса при пациента. Ако тези симптоми се появят, трябва да се започне подходящо лечение. Приемът на Otulfi трябва да се преустанови, ако има съмнения за лекарствена реакция.

Заболявания, свързани с лупус

Случаи на заболявания, свързани с лупус, се съобщават при пациенти, лекувани с устекинумаб, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром. При възникване на лезии, особено на изложените на слънце участъци на кожата, или ако те се съпътстват от артралгия, пациентът трябва да потърси незабавно лекарска помощ. Ако се потвърдят заболявания, свързани с лупус, устекинумаб трябва да се преустанови и да се започне подходящо лечение.

Специални популации

Старческа възраст (≥ 65 години)

В клиничните проучвания при одобрените показания не се наблюдават съществени различия в ефикасността или безопасността при пациенти на възраст 65 години и по-големи, които получават устекинумаб, в сравнение с по-млади пациенти. Броят на пациентите на възраст 65 години и по-големи обаче не е достатъчен, за да се определи дали се повлияват различно от по-младите пациенти. Тъй като разпространението на инфекции сред старческата популация като цяло е по-голямо, лечението при пациенти в старческа възраст трябва да се прилага внимателно.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Този лекарствен продукт съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Този лекарствен продукт съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 1 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml.

Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. В този контекст трябва да се имат предвид пациенти с известни алергии.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Живи ваксини не трябва да се прилагат едновременно с Otulfi.

Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.6). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

При фармакокинетични анализи на популацията, направени в проучвания фаза 3, е изследван ефектът на най-често съпътстващо приемани лекарствени продукти при пациенти с псориазис (включително и парацетамол, ибупрофен, ацетилсалицилова киселина, метформин, аторвастатин, левотироксин) върху фармакокинетиката на устекинумаб. Не са наблюдавани признаци на взаимодействие с тези съпътстващо прилагани лекарствени продукти. Основа на този анализ е фактът, че най-малко 100 пациенти ($> 5\%$ от изследваната популация) са лекувани съпътстващо с тези лекарствени продукти през поне 90% от периода на проучването. Фармакокинетиката на устекинумаб не се е повлияла от съпътстващото приложение на МТХ, НСПВС, 6-меркаптопурин, азатиоприн и перорални кортикостероиди при пациенти с

псориатичен артрит, болест на Crohn или от предшестваща експозиция на анти-TNF α средства, при пациенти с псориатичен артрит или болест на Crohn.

Резултатите от проучване *in vitro* и от проучване фаза 1 при участници с активна болест на Crohn не предполагат необходимост от адаптиране на дозата при пациенти, които получават съпътстващо CYP450 субстрати (вж. точка 5.2).

При проучвания при псориазис не са оценявани безопасността и ефикасността на устекинумаб в комбинация с имunosупресори, включително биологични средства или фототерапия. При проучвания при псориатичен артрит, съпътстващото приложение на MTX не повлиява безопасността и ефикасността на устекинумаб. В проучванията при болест на Crohn и улцерозен колит съпътстващото приложение на имunosупресори или кортикостероиди изглежда не повлиява безопасността или ефикасността на устекинумаб. (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи на контрацепция по време на лечение и до 15 седмици след лечението.

Бременност

Проспективни данни от неголям брой случаи на бременност след експозиция на устекинумаб с известен изход, включително повече от 450 случая на бременност с експозиция през първия триместър, не показват повишен риск от големи вродени малформации при новороденото.

Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3).

Наличният клиничен опит обаче е ограничен. Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.

Устекинумаб преминава през плацентата и се открива в серума на кърмачета, родени от жени, лекувани с устекинумаб по време на бременността. Клиничното въздействие на този факт не е известно, но рискът от инфекция при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero* може да бъде повишен след раждането. Не се препоръчва прилагане на живи ваксини (като БЦЖ ваксина) при кърмачета, с експозиция на устекинумаб *in utero*, в продължение на дванадесет месеца след раждането или докато серумните нива на устекинумаб при кърмачето спаднат под нивото на детекция (вж. точки 4.4 и 4.5). Ако е налице категорична клинична полза за отделното кърмаче, може да се обмисли прилагане на жива ваксина в по-ранен момент, ако не се откриват серумни нива на устекинумаб.

Кърмене

Ограничени данни, публикувани в литературата, показват, че устекинумаб се екскретира в човешката кърма в много малки количества. Не е известно дали устекинумаб се абсорбира системно след поглъщане. Поради потенциала за проява на нежелани лекарствени реакции към устекинумаб при кърмачетата, трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето по време на лечение и до 15 седмици след лечението, или да се преустанови терапията с Otulfi, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията с Otulfi за жената.

Фертилитет

Ефектът на устекинумаб върху фертилитета при хора не е оценен (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-честите нежелани лекарствени реакции ($> 5\%$) в контролираните периоди от клиничните проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит с устекинумаб са назофарингит и главоболие. Повечето от тях се считат за леки и не налагат прекъсване на проучваното лечение. Най-сериозната нежелана лекарствена реакция, която е съобщавана за устекинумаб, е сериозна реакция на свръхчувствителност, включително анафилаксия (вж. точка 4.4). Общият профил на безопасност е подобен при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит.

Табличен списък на нежеланите реакции

Данните за безопасност, предоставени по-долу, са получени след експозиция на устекинумаб при възрастни в 14 проучвания фаза 2 и фаза 3 при 6 710 пациенти (4 135 с псориазис и/или псориастичен артрит, 1 749 с болест на Crohn и 826 пациенти с улцерозен колит). Това включва експозиция на устекинумаб в контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при пациенти с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn или улцерозен колит в продължение на най-малко 6 месеца (4 577 пациенти) или поне 1 година (3 648 пациенти). 2 194 пациенти с псориазис, болест на Crohn или с улцерозен колит са с експозиция за поне 4 години, докато 1 148 пациенти с псориазис или болест на Crohn са с експозиция за поне 5 години.

В таблица 1 е показан списък с нежеланите лекарствени реакции от клинични проучвания при възрастни с псориазис, псориастичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит, както и нежеланите реакции от постмаркетинговата употреба. Нежеланите реакции са класифицирани по системо-органи класове и честота съгласно следната конвенция: Много чести ($\geq 1/10$), Чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), Нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), Редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), Много редки ($< 1/10\,000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата нежеланите лекарствени реакции се изброяват в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Списък на нежелани реакции

Системо-органични класове	Честота: Нежелани реакции
Инфекции и инфестации	Чести: инфекция на горните дихателни пътища, назофарингит, синусит Нечести: Целулит, дентални инфекции, херпес зостер, инфекция на долните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, вулвовагинална микотична инфекция
Нарушения на имунната система	Нечести: Реакции на свръхчувствителност (включително обрив, уртикария) Редки: сериозни реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия, ангиоедем)
Психични нарушения	Нечести: Депресия
Нарушения на нервната система	Чести: Замайване, главоболие Нечести: Лицева парализа
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести: Орофарингеална болка Нечести: Назална конгестия Редки: Алергичен алвеолит, еозинофилна пневмония Много редки: Организираща пневмония*
Стомашно-чревни нарушения	Чести: Диария, гадене, повръщане
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести: Сърбеж Нечести: Пустулозен псориазис, ексфолиация на кожата, акне Редки: Ексфолиативен дерматит, хиперсензитивен васкулит Много редки: Булозен пемфигOID, кожен лупус еритематодес
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести: Болки в гърба, миалгия, артралгия Много редки: Лупус-подобен синдром
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести: Умора, еритема на мястото на инжектиране, болка на мястото на инжектиране Нечести: Реакции на мястото на инжектиране (включително кръвоизлив, хематом, втвърдяване, подуване и сърбеж), астения

* Вижте точка 4.4, Системни и респираторни реакции на свръхчувствителност.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Инфекции

В плацебо-контролирани проучвания при пациенти с псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и с улцерозен колит процентът на инфекциите или сериозните инфекции е сходен при пациентите, лекувани с устекинумаб, и при лекуваните с плацебо. В плацебо-контролирания период на тези клинични проучвания честотата на инфекциите е 1,36 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, и 1,34 – при пациенти, лекувани с плацебо. Появилите се сериозни инфекции са с честота от 0,03 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (30 сериозни инфекции за 930 пациентогодини проследяване), и 0,03 – при пациенти, лекувани с плацебо (15 сериозни инфекции за 434 пациентогодини проследяване) (вж. точка 4.4).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориазичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 227 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориазично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит. Процентът на инфекциите е 0,85 за пациентогодина проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб, а процентът на сериозните инфекции при тях е 0,02 за пациентогодина проследяване (289 сериозни инфекции за 15 227 пациентогодини проследяване) и са

докладвани сериозни инфекции, включително пневмония, анален абсцес, целулит, дивертикулит, гастроентерит и вирусни инфекции.

В проведени клинични проучвания пациенти с латентна туберкулоза, които са били едновременно лекувани с изониазид, не са развили туберкулоза.

Злокачествени заболявания

В плацебо-контролирания период на клинични проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит честотата на злокачествените заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, е 0,11 за 100 пациентогодини проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (1 пациент за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,23 при пациентите, лекувани с плацебо (1 пациент за 434 пациентогодини проследяване). Честотата на немеланомен рак на кожата е 0,43 за 100 пациентогодини проследяване за пациентите, лекувани с устекинумаб (4 пациенти за 929 пациентогодини проследяване) в сравнение с 0,46 при пациентите, лекувани с плацебо (2 пациенти за 433 пациентогодини проследяване).

В контролираните и неконтролираните периоди на клиничните проучвания при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn и улцерозен колит, представляващи 15 205 пациентогодини експозиция с устекинумаб при 6 710 пациенти медианата на времето на проследяване е 1,2 години; 1,7 години за проучванията при псориаатично заболяване, 0,6 години за проучванията при болест на Crohn и 2,3 години за проучванията с улцерозен колит.

Злокачествени заболявания, с изключение на немеланомен рак на кожата, са докладвани при 76 пациенти за 15 205 пациентогодини на проследяване (честота от 0,50 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти лекувани с устекинумаб). Тези случаи на злокачествени заболявания, съобщени при пациенти, лекувани с устекинумаб, са сравними с очакваните случаи в общата популация (стандартизирано съотношение на честотата = 0,94 [95% доверителен интервал: 0,73, 1,18], коригиран за възраст, пол и раса).

Най-често наблюдаваните злокачествени заболявания, различни от немеланомния карцином на кожата, са карцином на простатата, меланом, колоректален карцином и карцином на гърдата. Случаите на немеланомен карцином на кожата са 0,46 на 100 пациентогодини на проследяване при пациенти, лекувани с устекинумаб (69 пациенти за 15 165 пациентогодини на проследяване). Съотношението на пациенти с базален спрямо сквамозноклетъчен карцином на кожата (3:1) е сравнимо със съотношението в общата популация (вж. точка 4.4).

Реакции на свръхчувствителност

В контролираните периоди на клинични проучвания при псориазис и псориаатичен артрит на устекинумаб обрив и уртикария са наблюдавани при < 1% от пациентите (вж. точка 4.4).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#)**.

4.9 Предозиране

Единични дози до 6 mg/kg са прилагани интравенозно в клинични проучвания без ограничаваща дозата токсичност. В случай на предозиране се препоръчва пациентите да се наблюдават за признаци или симптоми на нежелани реакции и незабавно да се приложи подходящо симптоматично лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Имуносупресори, инхибитори на интерлевкина, АТС код: L04AC05

Otulf е биоподобен лекарствен продукт. Подробна информация е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Механизъм на действие

Устекинумаб е изцяло човешко IgG1к моноклонално антитяло, което се свързва със специфичност към общата протеинова субединица p40 на човешките цитокини интерлевкин (IL)-12 и IL-23. Устекинумаб потиска биоактивността на човешките IL-12 и IL-23, като предотвратява свързването на p40 с IL-12Rβ1 рецепторен протеин, разположен на повърхността на имунните клетки. Устекинумаб не може да се свърже с IL-12 или с IL-23, които вече са свързани с IL-12Rβ1 рецептори по клетъчната повърхност. Следователно е малко вероятно устекинумаб да участва в комплемент- или антитяло-медираната цитотоксичност на клетките с рецептори за IL-12 и/или IL-23. IL-12 и IL-23 са хетеродимерни цитокини, секретирани от активирани антиген-представящи клетки, например макрофаги и дендритни клетки и двата цитокина участват в имунните функции; IL-12 стимулира естествените клетки убийци (NK) и предизвиква диференциацията на CD4 + Т клетките към Т 1 хелперен (Th1) фенотип, IL-23 индуцира пътя на Т 17 хелперите (Th17). Абнормната регулация на IL-12 и IL-23 обаче се свързва с имуномедиирани заболявания като псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn.

Чрез свързване на общата субединица p40 на IL-12 и IL-23 устекинумаб може да оказва своите клинични ефекти при псориазис, псориаатичен артрит, болест на Crohn чрез прекъсване на пътищата на Th1 и Th17 цитокини, които са в основата на патологията на тези заболявания.

При пациенти с болест на Crohn лечението с устекинумаб води до намаление на възпалителните маркери, включително С-реактивен протеин (CRP) и фекален калпротектин по време на индукционната фаза, което след това се поддържа през цялата поддържаща фаза. CRP е оценен по време на продължението на проучването и намаленията, наблюдавани по време на поддържащата фаза, обикновено се запазват до 252 седмици.

Имунизации

По време на дългосрочното продължение на проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2), възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб за най-малко 3,5 години, са дали антитяло-отговори на пневмококови полизахаридни ваксини и ваксини срещу тетанус, сходни с тези при контролната група пациенти, получаващи несистемно лечение на псориазис. Сходен процент от възрастните пациенти, лекувани с устекинумаб и тези в контролната група, са развили защитни нива на антипневмококови и антитетанични антитела, и титрите на антителата им са сходни.

Клинична ефикасност

Плаков псориазис (възрастни пациенти)

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 1 996 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, кандидати за фототерапия или системна терапия. Освен това в едно рандомизирано, активно контролирано проучване със заслепен оценител е сравнено действието на устекинумаб и етанерцепт при пациенти с умерен до тежък плаков псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към циклоспорин, MTX или ПУВА терапия.

В проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) са оценени 766 пациенти. 53% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия.

Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4 и са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16, след което са продължили да приемат същата доза на всеки 12 седмици. Пациенти, първоначално рандомизирани за лечение с устекинумаб, които са достигнали ниво на повлияване 75 по индекса за площ на засягане и тежест на псориазис (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) (подобрене по PASI от минимум 75% в сравнение с

изходните стойности) в седмици 28 и 40, са повторно рандомизирани за лечение с устекинумаб на всеки 12 седмици или с плацебо (т.е. оттегляне от терапията). Пациентите, повторно рандомизирани за лечение с плацебо в седмица 40, са възобновили терапията с устекинумаб в първоначалната си схема на дозиране, след като подобрението им по PASI в седмица 40 е намаляло с минимум 50%. Всички пациенти са проследени за период до 76 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2) са оценени 1 230 пациенти. 61% от тях не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Пациентите, рандомизирани за лечение с устекинумаб, са приели дози от 45 mg или 90 mg в седмици 0 и 4, последвани от допълнителна доза в седмица 16.

Пациентите, рандомизирани за лечение с плацебо в седмици 0 и 4, са преминали към лечение с устекинумаб (45 mg или 90 mg) в седмици 12 и 16. Всички пациенти са проследени за период до 52 седмици след първото приложение на изследваното лечение.

В проучване при псориазис 3 (ACCEPT) са оценени 903 пациенти с умерен до тежък псориазис, които не са се повлияли, проявили са непоносимост или са имали противопоказание към друга системна терапия. Сравнена е ефикасността на устекинумаб с тази на етанерцепт и е оценена безопасността на устекинумаб и етанерцепт. По време на 12-седмичната активно контролирана част от проучването пациентите са рандомизирани да приемат етанерцепт (50 mg два пъти седмично), устекинумаб 45 mg в седмици 0 и 4 или устекинумаб 90 mg в седмици 0 и 4.

Изходните характеристики на заболяването са принципно последователни във всички групи на лечение в проучване при псориазис 1 и 2 с медиана на PASI скор на изходно ниво от 17 до 18, с медиана на телесна повърхност (BSA) на изходно ниво ≥ 20 и с медиана на дерматологичен индекс за качество на живот (Dermatology Life Quality Index, DLQI) в границите от 10 до 12. Близо една трета (проучване при псориазис 1) и една четвърт (проучване при псориазис 2) от пациентите имат псориатичен артрит (PsA). Подобна тежест на заболяването се наблюдава и при проучване при псориазис 3.

Първичната крайна точка в тези проучвания е съотношението на пациентите, достигнали ниво на повлияване по PASI 75 спрямо изходните стойности в седмица 12 (вж. таблици 2 и 3).

Таблица 2. Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 1 (PHOENIX 1) и проучване при псориазис 2 (PHOENIX 2)

	Седмица 12 2 дози (седмица 0 и седмица 4)			Седмица 28 3 дози (седмица 0, седмица 4 и седмица 16)	
	Плацебо	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Проучване при псориазис 1					
Брой рандомизирани пациенти	255	255	256	250	243
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
ООЛ ^b за изчистени или минимални, бр. (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)

Брой пациенти > 100 kg	89	87	92	86	90
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Проучване при псориазис 2					
Брой рандомизирани пациенти	410	409	411	397	400
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
ООЛ ^б за изчистени или минимални, бр. (%)	18(4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Брой пациенти ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Брой пациенти > 100 kg	120	112	121	110	119
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с плацебо (РВО)

^б ООЛ = Обща оценка на лекаря

Таблица 3 Обобщение на клиничното повлияване в проучване при псориазис 3 (ACCEPT) на седмица 12

	Проучване при псориазис 3		
	Етанерцепт 24 дози (50 mg два пъти седмично)	Устекинумаб 2 дози (седмица 0 и седмица 4)	
		45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	347	209	347
Повлияване по PASI 50, бр. (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
Повлияване по PASI 90, бр. (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
ООЛ за изчистени или минимални, бр. (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	251	151	244
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Брой пациенти > 100 kg	96	58	103
Повлияване по PASI 75, бр. (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 за устекинумаб 45 mg или 90 mg в сравнение с етанерцепт.

^б p = 0,012 за устекинумаб 45 mg в сравнение с етанерцепт.

В проучване при псориазис 1 поддържането на PASI 75 е значително по-високо при продължително лечение, в сравнение с това при оттегляне от лечението (p < 0,001). Подобни резултати се наблюдават при всяка доза устекинумаб. На 1-вата година (седмица 52) 89% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 63% от пациентите, повторно рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението) (p < 0,001). На 18-тия месец (седмица 76) 84% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75, в сравнение с 19% от пациентите, повторно

рандомизирани за плацебо (оттегляне от лечението). На 3-та година (седмица 148), 82% от пациентите, повторно рандомизирани за поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75. На 5-та година (седмица 244) 80% от пациентите, повторно рандомизирани на поддържащо лечение, са се повлияли по PASI 75.

При пациентите, повторно рандомизирани за плацебо, които отново са преминали към първоначалната си схема на лечение с устекинумаб след загубата на $\geq 50\%$ подобрение по PASI, 85% са възстановили повлияването по PASI 75 в рамките на 12 седмици след възобновяване на терапията.

В проучване при псориазис 1 в седмица 2 и седмица 12 се наблюдава значително подобрение спрямо изходните стойности на DLQI във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Подобрението се запазва до седмица 28. Подобно значително подобрение се наблюдава в проучване при псориазис 2 в седмици 4 и 12, което се запазва до седмица 24. В проучване при псориазис 1 подобренията в нокътния псориазис (индекс за тежестта на нокътен псориазис), в общата оценка на физическото и емоционалното състояние по SF-36 и във визуално-аналоговата скала за определяне на стойността на болката при сърбеж (VAS) също са значителни при всяка група на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо. В проучване при псориазис 2 клиничната скала за тревожност и депресия (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) и въпросникът за работни ограничения (Work Limitations Questionnaire, WLQ) също показват значително подобрение във всяка от групите на лечение с устекинумаб в сравнение с плацебо.

Псориатичен артрит (PsA) (възрастни пациенти)

Доказано е, че устекинумаб подобрява признаците и симптомите, физическото състояние и свързаното със здравето качество на живот и намалява степента на прогресия на периферното ставно увреждане при възрастни пациенти с активен PsA.

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени при 927 пациенти в две рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти с активен PsA (≥ 5 подути стави и ≥ 5 болезнени стави) въпреки употребата на нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС) или модифициращи болестта антиревматични лекарства (DMARD). Пациентите в тези проучвания са имали поставена диагноза PsA най-малко от 6 месеца. Включени са пациенти с всякакъв подтип на PsA, включително полиартикуларен артрит без данни за ревматоидни възли (39%), спондилит с периферен артрит (28%), асиметричен периферен артрит (21%), с участие на дистална интерфалангеална става (12%) и инвалидизиращ артрит (0,5%). Над 70% и 40% от пациентите в двете проучвания са имали съответно ентезит и дактилит на изходно ниво. Пациентите са рандомизирани да получат лечение с устекинумаб 45 mg, 90 mg, или плацебо подкожно на седмици 0 и 4, последвани от прилагане на всеки 12 седмици (q12w). Приблизително 50% от пациентите са продължили на постоянна доза MTX (≤ 25 mg/седмица).

В PsA проучване 1 (PSUMMIT I) и PsA проучване 2 (PSUMMIT II), съответно 80% и 86% от пациентите, са били лекувани с DMARD. В проучване 1 не е било позволено предишно лечение с антагонист на тумор-некротизиращ фактор алфа (TNF) α . В проучване 2, повечето пациенти (58%, $n = 180$) са били лекувани с едно или повече анти-TNF α средство(а), като от тях над 70% са преустановили своето анти-TNF α лечение, поради липса на ефикасност или непоносимост, по всяко време.

Признаци и симптоми

Лечението с устекинумаб води до значителни подобрения в измерителите за активност на заболяването в сравнение с плацебо на седмица 24. Първичната крайна точка е процентът на пациентите, постигнали отговор 20 по критериите на Американския колеж по ревматология (American College of Rheumatology, ACR) на седмица 24. Основните резултати за ефикасност са представени в таблица 4 по-долу.

Таблица 4 Брой на пациентите, постигнали клиничен отговор при псориатичен артрит
Проучване 1 (PSUMMIT I) и Проучване 2 (PSUMMIT II) на седмица 24

	Проучване при псориатичен артрит 1			Проучване при псориатичен артрит 2		
	Плацебо	45 mg	90 mg	Плацебо	45 mg	90 mg
Брой рандомизирани пациенти	206	205	204	104	103	105
ACR 20 отговор, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 отговор, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 отговор, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^b	9 (9%) ^b
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	146	145	149	80	80	81
PASI 75 отговор, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 отговор, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Комбиниран PASI 75 и ACR 20 отговор, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Брой пациенти ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 отговор, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	105	105	111	54	58	57
PASI 75 отговор, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Брой пациенти > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 отговор, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA ^г	41	40	38	26	22	24
PASI 75 отговор, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^b p = NS

^г Брой пациенти с $\geq 3\%$ BSA засегната псориатична кожа на изходно ниво

ACR 20, 50 и 70 отговори продължават да се подобряват или се поддържат до седмица 52 (PsA Проучване 1 и 2) и седмица 100 (PsA Проучване 1). В PsA Проучване 1, ACR 20 отговори на седмица 100 са постигнати при 57% и 64%, съответно за 45 mg и 90 mg. В PsA Проучване 2, ACR 20 отговори на седмица 52 са постигнати при 47% и 48%, съответно за 45 mg и 90 mg.

Процентът на пациентите, постигнали отговор по модифицирани PsA критерии на отговор (PsA response criteria, PsARC) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Отговори PsARC се поддържат по време на седмици 52 и 100. По-голям процент от пациентите, лекувани с устекинумаб, които са имали спондилит с периферен артрит като основна диагноза, показват 50 и 70 процентно подобрене в скората по Бат индекс за активност на заболяването при анкилозиращ спондилит (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) в сравнение с плацебо на седмица 24.

Отговорите, наблюдавани при групите, лекувани с устекинумаб, са сходни при пациентите, които получават или не получават съпътстващо MTX и се поддържат по време на седмици 52 и 100. Пациентите, лекувани преди това с анти-TNF α средства, които са получили устекинумаб, са постигнали по-голям отговор на седмица 24 в сравнение с пациентите, получавали плацебо (ACR 20 отговор на седмица 24 за 45 mg и 90 mg е съответно 37% и 34% в сравнение с плацебо 15%; $p < 0,05$) и отговорите се поддържат по време на седмица 52.

При пациенти с ентезит и/или дактилит на изходно ниво, при PsA Проучване 1 се наблюдава значимо подобрение в скоростите за ентезит и дактилит при групите на устекинумаб в сравнение с плацебо на седмица 24. В PsA Проучване 2 се наблюдава значимо подобрение в скоростите за ентезит и числено подобрение (не е статистически значимо) в скоростите за дактилит при групата на устекинумаб 90 mg в сравнение с плацебо на седмица 24. Подобренията в скоростите за ентезит и в скоростите за дактилит са поддържани по време на седмици 52 и 100.

Радиографски отговор

Структурно увреждане в двете ръце и краката се изразява като промяна спрямо изходното ниво в общия van der Heijde-Sharp скор (vdH-S скор), модифициран за PsA чрез добавяне на дисталните интерфалангеални стави на ръцете. Проведен е предварително дефиниран интегриран анализ на комбинирани данни от 927 пациенти в двете PsA Проучвания 1 и 2. Устекинумаб показва статистически значимо намаление в степента на прогресия на структурното увреждане в сравнение с плацебо, измерено чрез промяна спрямо изходното ниво до 24 седмици в общия модифициран vdH-S скор (среден $\pm$ SD скор е $0,97 \pm 3,85$ в групата на плацебо, в сравнение с $0,40 \pm 2,11$ и $0,39 \pm 2,40$ при съответно устекинумаб групи 45 mg ($p < 0,05$) и 90 mg ($p < 0,001$). Този ефект се дължи на PsA Проучване 1. Ефектът се счита за доказан, независимо от съпътстващото приложение на MTX и се поддържа по време на седмици 52 (интегриран анализ) и 100 (PsA Проучване 1).

Физическо състояние и свързано със здравето качество на живот

Пациенти, лекувани с устекинумаб, са показали значително подобрение на физическото състояние, както е оценено по индекса за инвалидност от въпросника за оценка на здравето (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI) на седмица 24. Процентът на пациентите, постигнали клинично значимо $\geq 0,3$ подобрение на HAQ-DI скор спрямо изходните стойности, също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобрение на HAQ-DI скор спрямо изходното ниво се поддържа по време на седмици 52 и 100.

Има значително подобрение в DLQI скоростите при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24, което се поддържа по време на седмици 52 и 100. В PsA Проучване 2 има значително подобрение в скоростите за функционална оценка на терапията за хронично заболяване - умора (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue, FACIT-F) при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо на седмица 24. Процентът на пациентите, достигнали клинично значимо подобрение на умората (4 точки по FACIT-F) също е значително по-голям при групите на устекинумаб, в сравнение с плацебо. Подобренията на FACIT-F скор се поддържат по време на седмица 52.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ устекинумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация с ювенилен идиопатичен артрит (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията). Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация с псориазис и не се препоръчва за употреба от педиатрични пациенти.

Болест на Crohn

Безопасността и ефикасността на устекинумаб са оценени в три рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани, многоцентрови проучвания при възрастни пациенти с умерена до тежка

активна болест на Crohn, с Индекс на активността на болестта на Crohn (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) ≥ 220 и ≤ 450). Програмата за клинично разработване се състои от две 8-седмични проучвания с интравенозна индукция (UNITI-1 и UNITI-2), последвани от 44-седмично рандомизирано проучване с подкожно приложение на поддържаща доза (IM-UNITI), представляващи 52-седмична терапия.

Проучванията с индукция включват 1 409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640) пациенти. Първичната крайна точка за двете индукционни проучвания е процентът на участниците с клиничен отговор (определен като намаление на CDAI скор с ≥ 100 точки) на седмица 6. Данните за ефикасност се събират и анализират до седмица 8 за двете проучвания. Съпътстващото приложение на перорални кортикостероиди, имуномодулатори, аminosалицилати и антибиотици е разрешено и 75% от пациентите продължават да получават най-малко едно от тези лекарства. В двете проучвания пациентите са рандомизирани да получат еднократно интравенозно препоръчителната доза от приблизително 6 mg/kg в зависимост от телесното тегло (вж. точка 4.2 на КХП на Otuflfi 130 mg концентрат за инфузионен разтвор), фиксирана доза 130 mg устекинумаб или плацебо на седмица 0.

Пациентите в UNITI-1 са лекувани неуспешно или имат непоносимост към предшестваща анти-TNF α терапия. Приблизително 48% от пациентите са лекувани неуспешно с 1 предшестваща анти-TNF α терапия, а 52% са лекувани неуспешно с 2 или 3 предшестващи анти-TNF α терапии. В това проучване 29,1% от пациентите имат недостатъчен начален отговор (първични нереспондери), 69,4% са се повлияли, но са престанали да се повлияват (вторични нереспондери), а 36,4% имат непоносимост към анти-TNF α терапии.

Пациентите в UNITI-2 са лекувани неуспешно най-малко с една конвенционална терапия, включително кортикостероиди или имуномодулатори, като или не са лекувани досега с анти-TNF- α терапия (68,6%), или са получавали преди това анти-TNF α терапия, но тя е била неуспешна (31,4%).

В двете UNITI-1 и UNITI-2 значимо по-голям процент от пациентите в групата, лекувана с устекинумаб, са с клиничен отговор и ремисия в сравнение с плацебо (Таблица 5). Клиничният отговор и ремисията са значими още на седмица 3 при пациентите, лекувани с устекинумаб, и те продължават да се подобряват до седмица 8. В тези проучвания с индукция ефикасността е по-висока и се поддържа по-добре в групата с доза в зависимост от телесното тегло, в сравнение с групата с доза 130 mg и поради това при интравенозна индукция се препоръчва дозирането в зависимост от телесното тегло.

Таблица 5: Индукция на клиничен отговор и ремисия в UNITI-1 и UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Плацебо N = 247	Препоръчителна доза устекинумаб N = 249	Плацебо N = 209	Препоръчителна доза устекинумаб N = 209
Клинична ремисия, седмица 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Клиничен отговор (100 точки), седмица 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70-точков отговор, седмица 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70-точков отговор, седмица 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150 ; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия
70-точковият отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 70 точки

* Неуспех на анти-TNF α терапия

** Неуспех на конвенционалната терапия

^a p < 0,001

^b p < 0,01

В проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) са оценени 388 пациенти, които достигат 100-точков клиничен отговор на седмица 8 от индукцията с устекинумаб в проучвания UNITI-1 и UNITI-2. Пациентите са рандомизирани на схема на поддържащо лечение с подкожно приложение на 90 mg устекинумаб през 8 седмици, 90 mg устекинумаб през 12 седмици или плацебо в продължение на 44 седмици (за препоръчителната поддържаща доза вж. точка 4.2).

Значимо по-голям процент пациенти в групите, лекувани с устекинумаб, поддържат клинична ремисия и отговор на седмица 44 в сравнение с групата на плацебо (вж. Таблица 6).

Таблица 6: Поддържане на клиничния отговор и ремисия в IM-UNITI (седмица 44; 52 седмици от започване с индукционната доза)

	Плацебо* N = 131 [†]	90 mg устекинумаб през 8 седмици N = 128 [†]	90 mg устекинумаб през 12 седмици N = 129 [†]
Клинична ремисия	36%	53% ^a	49% ^b
Клиничен отговор	44%	59% ^b	58% ^b
Клинична ремисия без кортикостероиди	30%	47% ^a	43% ^b
Клинична ремисия при пациенти:			
в ремисия в началото на поддържащата терапия	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
които се включват от проучване CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^b	57% (41/72)
които не са лекувани досега с анти-TNF α терапия	49% (25/51)	65% (34/52) ^b	57% (30/53)
които се включват от проучване CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Клиничната ремисия е определена като CDAI скор < 150; Клиничният отговор е определен като намаление на CDAI скор с най-малко 100 точки или състояние в клинична ремисия

* Групата на плацебо се състои от пациенти, които са се повлияли от устекинумаб и са рандомизирани да получават плацебо в началото на поддържащата терапия.

[†] Пациенти, които имат 100-точков клиничен отговор към устекинумаб в началото на поддържащата терапия

[‡] Пациенти, които не са се повлияли от конвенционалната терапия, но не анти-TNF α терапия

[§] Пациенти, които са рефрактерни или имат непоносимост към анти-TNF α терапия

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^b номинално значима (p < 0,05)

В IM-UNITI 29 от 129 пациенти не поддържат отговора към устекинумаб при приложение през 12 седмици и е позволено коригиране на дозата така, че да получават устекинумаб през 8 седмици. Загубата на отговор е определена като CDAI скор $\geq$ 220 точки и $\geq$ 100 точки повишение спрямо изходния CDAI скор. При тези пациенти клинична ремисия се постига при 41,4% от пациентите 16 седмици след коригиране на дозата.

Пациентите, които не са постигнали клиничен отговор към индукция с устекинумаб на седмица 8 от проучванията с индукция UNITI-1 и UNITI-2 (476 пациенти), са включени в нерандомизираната част от проучването с поддържаща терапия (IM-UNITI) и са получили подкожна инжекция с устекинумаб 90 mg по това време. След осем седмици 50,5% от пациентите са постигнали клиничен отговор и са продължили да получават поддържаща терапия през 8 седмици. Повечето от тези пациенти с продължителна поддържаща терапия поддържат отговор (68,1%) и постигат ремисия (50,2%) на седмица 44, като процентът им е подобен на този при пациентите, които първоначално са се повлияли от индукция с устекинумаб.

От 131 пациенти, които са се повлияли от индукция с устекинумаб и са рандомизирани в групата на плацебо в началото на проучването с поддържаща терапия, 51 впоследствие са

загубили отговора си и са получили 90 mg устекинумаб подкожно през 8 седмици. Повечето от пациентите, загубили отговора си и подновили лечението с устекинумаб, са го направили в рамките на 24 седмици от индукционната инфузия. От тези 51 пациенти 70,6% постигат клиничен отговор и 39,2% постигат клинична ремисия 16 седмици след получаването на първата подкожна доза устекинумаб.

В IM-UNITI пациентите, завършили проучването до седмица 44, са подходящи да продължат лечението в продължение на проучването. При всичките 567 пациенти, включени на и лекувани с устекинумаб в продължението на проучването, клиничната ремисия и отговорът обикновено се поддържат до седмица 252, както при болните с неуспех на TNF-терапията, така и при пациентите с неуспех на конвенционалните терапии.

Не са установени нови съображения, свързани с безопасността, в продължението на това проучване до 5 години на лечение при пациенти с болест на Crohn.

Ендоскопия

Външният вид на лигавицата е оценен ендоскопски при 252 пациенти с подходяща изходна ендоскопска активност на заболяването в едно подпроучване. Първичната крайна точка е промяна от изходното ниво на Опростения ендоскопски скор при болест на Crohn (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease, SES-CD), съставен скор от 5 илео-колонни сегмента за наличие/размер на язвите, процент на лигавичната повърхност, покрита от язви, процент на лигавичната повърхност, засегната от други лезии, и наличие/вид на стесняванията/стриктурите. На седмица 8, след единична интравенозна индукционна доза, промяната в SES-CD скорът е по-голяма в групата на устекинумаб ($n = 155$, средна промяна = -2,8) отколкото в групата на плацебо ($n = 97$, средна промяна = -0,7, $p = 0,012$).

Повлияване на фистулите

В една подгрупа пациенти с дрениращи фистули на изходно ниво (8,8%; $n = 26$), фистулите на 12/15 (80%) от лекуваните с устекинумаб пациенти се повлияват в продължение на 44 седмици (определено като $\geq 50\%$ намаление от изходно ниво в проучването с индукция на броя на дрениращите фистули) в сравнение с 5/11 (45,5%) с плацебо.

Качество на живот, свързано със здравето

Качеството на живот, свързано със здравето, е оценено посредством Въпросник при възпалителни заболявания на червата (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) и въпросници SF-36. На седмица 8 пациентите, получаващи устекинумаб, показват статистически значимо по-голямо и клинично значимо подобрене на общия IBDQ скор и на SF-36 Mental Component Summary Score в UNITI-1 и UNITI-2 и на SF-36 Physical Component Summary Score в UNITI-2 в сравнение с плацебо. В проучването IM-UNITI до седмица 44 тези подобрения обикновено се поддържат по-добре при лекувани с устекинумаб пациенти в сравнение с плацебо. Подобренieto на качеството на живот, свързано със здравето, обикновено се поддържа през цялото продължение до седмица 252.

Имуногенност

По време на лечение с устекинумаб могат да се развият антитела срещу устекинумаб и повечето от тях са неутрализиращи. Образуването на антитела срещу устекинумаб е свързано както с повишен клирънс, така и с намалена ефикасност на устекинумаб, с изключение на пациентите с болест на Crohn, при които не е наблюдавана намалена ефикасност. Не се наблюдава очевидна зависимост между наличието на антитела срещу устекинумаб и появата на реакции на мястото на инжектиране.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с референтния лекарствен продукт, съдържащ устекинумаб, в една или повече подгрупи на педиатричната популация при болест на Crohn (вж. точка 4.2 за информацията относно употреба в педиатрията). Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба от педиатрични пациенти.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

Медианата на време за достигане на максимална серумна концентрация (t_{max}) е 8,5 дни след еднократно приложение на 90 mg подкожно при здрави пациенти. Медианата t_{max} на устекинумаб след еднократно приложение на 45 mg или 90 mg подкожно при пациенти с псориазис са сходни с наблюдаваните при здрави пациенти.

Абсолютната бионаличност на устекинумаб след еднократно подкожно приложение е изчислена на 57,2% при пациенти с псориазис.

Разпределение

Медианата на обема на разпределение в терминалната фаза (V_z) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 57 до 83 ml/kg.

Биотрансформация

Точният път на метаболизиране на устекинумаб не е известен.

Елиминиране

Медианата на системния клирънс (CL) след еднократно интравенозно приложение при пациенти с псориазис варира от 1,99 до 2,34 ml/ден/kg. Медианата на полуживота ($t_{1/2}$) на устекинумаб е приблизително 3 седмици при пациенти с псориазис, псориаатичен артрит и болест на Crohn и варира от 15 до 32 дни във всички проучвания на псориазис и псориаатичен артрит. Съгласно проведен фармакокинетичен анализ на популацията привидният клирънс (CL/F) и привидният обем на разпределение (V/F) са съответно 0,465 l/d и 15,7 l при пациенти с псориазис. CL/F на устекинумаб не е зависим от пола. Резултати от популационен фармакокинетичен анализ показват, че има тенденция към по-висок клирънс на устекинумаб при пациентите, дали положителен резултат на изследването за антитела срещу устекинумаб.

Линейност на дозата

Системната експозиция на устекинумаб (C_{max} и AUC) се увеличава по начин, приблизително пропорционален на дозата, след еднократно интравенозно приложение на дози в границата между 0,09 mg/kg и 4,5 mg/kg или след еднократно подкожно приложение на дози в границата между 24 mg и 240 mg при пациенти с псориазис.

Единична срещу многократна доза

Профилите на серумна концентрация-време на устекинумаб са принципно предвидими след подкожното приложение на еднократни и многократни дози. При пациенти с псориазис стационарните серумни концентрации на устекинумаб са достигнати в седмица 28 след първоначални подкожни дози в седмици 0 и 4, последвани от дози на всеки 12 седмици. Медианата на стационарната серумна концентрация е в границите между 0,21 µg/ml и 0,26 µg/ml (45 mg) и между 0,47 µg/ml и 0,49 µg/ml (90 mg). Няма очевидно кумулиране в серумната концентрация на устекинумаб с времето, когато се прилага подкожно на всеки 12 седмици.

При пациенти с болест на Crohn след интравенозна доза от ~6 mg/kg се прилага подкожна поддържаща терапия от 90 mg устекинумаб през 8 или 12 седмици, която започва на седмица 8. Концентрация на устекинумаб в стационарно състояние се достига към началото на втората поддържаща доза. При пациенти с болест на Crohn медианата на най-ниските концентрации в стационарно състояние варира от 1,97 µg/ml до 2,24 µg/ml и от 0,61 µg/ml до 0,76 µg/ml за устекинумаб 90 mg съответно през 8 седмици или през 12 седмици. Най-ниските нива на устекинумаб в стационарно състояние, получени при 90 mg устекинумаб през 8 седмици, са свързани с по-висока честота на клинична ремисия в сравнение с най-ниските нива в стационарно състояние след 90 mg през 12 седмици.

Влияние на теглото върху фармакокинетиката

В проведен популационен фармакокинетичен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазис е констатирано, че телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху клирънса на устекинумаб. Медианата на CL/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 55% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на V/F при пациенти с тегло > 100 kg е приблизително с 37% по-висок в сравнение с пациенти с тегло ≤ 100 kg. Медианата на минимални серумни концентрации на устекинумаб при пациенти с по-голямо тегло (> 100 kg) в групата с доза 90 mg са подобни на тези при пациентите с по-малко тегло (≤ 100 kg) в групата с доза 45 mg. Подобни резултати са получени от потвърдителен фармакокинетичен популационен анализ, където са използвани данни от пациенти с псориазисен артрит.

Коригиране на честотата на приложение

Въз основа на наблюдаваните данни и популационните ФК анализи при пациенти с болест на Crohn рандомизираните участници, които престанат да се повлияват от лечението, имат по-ниски серумни концентрации на устекинумаб във времето в сравнение с участниците, които не са загубили отговор. При болестта на Crohn коригирането на дозата от 90 mg на всеки 12 седмици на 90 mg на всеки 8 седмици е свързано с повишаване на най-ниските концентрации на устекинумаб, като това се съпътства с повишаване на ефикасността.

Специални популации

Няма налични фармакокинетични данни при пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция. Не са проведени конкретни проучвания при пациенти в старческа възраст.

Фармакокинетиката на устекинумаб като цяло е сравнима между пациенти с псориазис от азиатски и неазиатски произход.

При пациенти с болест на Crohn вариационността на клирънса на устекинумаб се повлиява от телесното тегло, нивото на серумния албумин, пола и статуса по отношение на антителата срещу устекинумаб, докато телесното тегло е най-значимата ковариата, влияеща върху обема на разпределение. Освен това при болестта на Crohn клирънсът се повлиява от С-реактивния протеин, статуса по отношение на неуспех на лечението с TNF-антагонисти и расата (азиатски спрямо неазиатски произход). Въздействието на тези ковариати е в рамките на ± 20% от типичната или референтната стойност на съответния ФК параметър, поради това не е необходима корекция на дозата за тези ковариати. Съпътстващото приложение на имуномодулатори няма значително влияние върху разпределението на устекинумаб.

Резултати от фармакокинетичен анализ на популацията не показват влияние на тютюн или алкохол върху фармакокинетиката на устекинумаб.

Бионаличността на устекинумаб след приложение със спринцовка или предварително напълнена писалка е сравнима.

Предварително напълнената писалка не е проучвана при педиатричната популация и не се препоръчва за употреба от педиатрични пациенти.

Регулиране на CYP450 ензими

Ефектите на IL-12 или IL-23 върху регулирането на CYP450 ензимите са оценени в *in vitro* проучване с използване на човешки хепатоцити, което показва, че IL-12 и/или IL-23 с нива от 10 ng/ml не променят активността на човешките CYP450 ензими (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 или 3A4; вж. точка 4.5).

Проведено е открито проучване фаза 1 за лекарствени взаимодействия CNTO1275CRD1003 за оценка на ефекта на устекинумаб върху ензимната активност на цитохром P450 след индукция и поддържащо прилагане при пациенти с активна болест на Crohn (n=18). Не са наблюдавани клинично значими промени в експозицията на кофеин (CYP1A2 субстрат), варфарин (CYP2C9 субстрат) омепразол (CYP2C19 субстрат), декстрометорфан (CYP2D6 субстрат) или мидазолам (CYP3A субстрат), когато се използват съпътстващо с устекинумаб при одобрената препоръчителна дозировка при пациенти с болест на Crohn (вж. точка 4.5).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни не показват особен риск (напр. токсичност на органите) за хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане, токсичност за развитието и репродуктивна токсичност, включително и фармакологичните оценки за безопасност. При проучвания за токсичност за развитието и репродуктивна токсичност при дългоопашати макаци не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при мъжките, както и вродени дефекти или токсичност за развитието. Не се наблюдават нежелани ефекти върху фертилитета при женските при употребата на аналогично анти тяло срещу IL-12/23 при мишки.

Дозовите нива в проучвания при животни са близо 45 пъти по-високи от най-високата еквивалентна доза, предвиждана за приложение при пациенти с псориазис, и водят до максимални серумни концентрации при маймуни, които са над 100 пъти по-високи от концентрациите, наблюдавани при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност с устекинумаб поради липсата на подходящи модели за анти тяло без кръстосана реактивност към IL-12/23 p40 на гризачи.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

L-хистидин
Полисорбат 80 (E433)
Захароза
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на pH)

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости, този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Otulf 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
2 години

Otulf 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
2 години

Отделните предварително напълнени писалки може да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника на обозначените на външната картонена опаковка места. По всяко време преди края на този период продуктът може да се постави обратно в хладилника веднъж и да се съхранява там до изтичане на срока на годност. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не се използва след максималния период от 30 дни съхранение при стайна температура или преди изтичане на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки може да се съхраняват при стайна температура до 30 °C (вж. точка 6.3).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

0,5 ml разтвор в 1 ml спринцовка от стъкло тип I с фиксирана 29G тънкостенна, ½ инч игла от неръждаема стомана, капачка на иглата, несъдържаща латекс, и глава на буталото от бромобутилова гума, монтирана в предварително напълнена писалка.

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

1 ml разтвор в 1 ml спринцовка от стъкло тип I с фиксирана 29G тънкостенна, ½ инч игла от неръждаема стомана, капачка на иглата, несъдържаща латекс, и глава на буталото от бромобутилова гума, монтирана в предварително напълнена писалка.

Otulfī се разпространява в опаковка от 1 предварително напълнена писалка.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Разтворът в предварително напълнената писалка Otulfī не трябва да се разклаща. Разтворът трябва да се провери визуално за наличието на видими частици или промяна на цвета, преди да се приложи подкожно. Разтворът е бистър до леко опалесцентен, безцветен до бледожълто-кафяв и може да съдържа няколко дребни полупрозрачни или бели частици протеин. Този външен вид не е необичаен за протеиновите разтвори. Лекарственият продукт не трябва да се употребява, ако разтворът е с променен цвят или мътен или ако съдържа видими чужди частици. Преди прилагане Otulfī трябва да достигне стайна температура (приблизително за около 45 минути). Подробни указания за употреба са предоставени в листовката за пациента.

Otulfī не съдържа консерванти, затова неизползваният лекарствен продукт, останал в предварително напълнената писалка, не трябва да се използва. Otulfī се доставя като стерилен разтвор в предварително напълнена писалка за еднократна употреба. Предварително напълнената писалка никога не трябва да се използва повторно. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/24/1863/005

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
EU/1/24/1863/006

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 септември 2024 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И) НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А) И ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Германия

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ И ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulfī 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев едетат дихидрат, L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80, захароза, вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
130 mg/26 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Преди употреба прочетете листовката. Само за еднократно приложение.
Интравенозно приложение след разреждане.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/124/1863/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР<, КОДОВЕ НА ДАРЕНИЕТО И НА ПРОДУКТА>

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Otulf 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (130 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulfı 130 mg концентрат за инфузионен разтвор
устекинумаб

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За i.v. приложение след разреждане.
Да не се разклаща.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

130 mg/26 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulf 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор
45 mg/0,5 ml
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1863/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Otulfli 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ФЛАКОНА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
45 mg/0,5 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) еднократно за максимален период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1863/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Otufi 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulf 45 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulfī 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка
90 mg/1 ml
1 предварително напълнена спринцовка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изхвърляне, при съхранение на стайна температура: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) еднократно за максимален период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1863/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Otufi 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА СПРИНЦОВКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulf 90 mg инжекция
устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulf 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
45 mg/0,5 ml
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:
Дата на изваждане от хладилник: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) еднократно за максимален период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1863/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Otufi 45 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (45 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulfī 45 mg инжекция
Устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

45 mg/0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ТЕКСТ НА КУТИЯТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (90 mg)

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Otulf 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
устекинумаб

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: захароза, L-хистидин, полисорбат 80, вода за инжекции, хлороводородна киселина.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
90 mg/1 ml
1 предварително напълнена писалка

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Да не се разклаща.
Подкожно приложение
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

Дата на изваждане от хладилника: _____

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.

Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Може да се съхранява при стайна температура (до 30 °C) еднократно за максимален период до 30 дни, но не по-дълго от оригиналния срок на годност.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/24/1863/006

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Otulf 90 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ТЕКСТ НА ЕТИКЕТА НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА (90 mg)
--

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Otulfī 90 mg инжекция
Устекинумаб
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ
--

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ
--

90 mg/1 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Otulfli 130 mg концентрат за инфузионен разтвор устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfli и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfli
3. Как ще се прилага Otulfli
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfli
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfli и за какво се използва

Какво представлява Otulfli

Otulfli съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfli принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfli

Otulfli се използва за лечение на следното възпалително заболяване:
умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfli за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfli

Не използвайте Otulfli

- Ако сте алергични към устекинумаб или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако имате активна инфекция, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfi. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди лечението. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди лечението. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfi. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfi може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfi. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfi, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак – това е, защото имunosупресорите като Otulfi отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.**
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция или ако имате някакви необичайни отвори по кожата (фистули).**
- **Ако имате нови или променящи се лезии в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.**
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориаатичен артрит – като други имunosупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина).** Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfi не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.**
- **Ако сте на и над 65 години –** може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца с болест на Крон и тегло под 40 kg, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

- Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт: Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (**живи ваксини**) **не трябва да се прилагат, докато се използва Otulfi**.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.
- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfi съдържа натрий

Otulfi съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий. Преди да Ви бъде приложен обаче, Otulfi се смесва с разтвор, който съдържа натрий. Говорете с Вашия лекар, ако сте на диета с ниско съдържание на натрий.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 10,4 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 26 ml, които са еквивалентни на 0,4 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как ще се прилага Otulfi

Otulfi е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в диагностиката и лечението на болест на Крон.

Вашият лекар ще Ви приложи Otulfi 130 mg концентрат за инфузионен разтвор чрез капково вливане във вената на ръката (интравенозна инфузия) в продължение на най-малко един час. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са

следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfi се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfi трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

- Лекарят ще изчисли препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще Ви бъде приложена следващата доза 90 mg Otulfi чрез инжекция под кожата (подкожна инжекция) след 8 седмици и след това на всеки 12 седмици.

Деца с болест на Крон и тегло най-малко 40 kg

- Лекарят ще определи препоръчителната за Вас доза за интравенозна инфузия въз основа на телесното Ви тегло.

Вашето телесно тегло	Доза
≥ 40 до ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg до ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- След началната интравенозна доза ще получите следващата доза 90 mg Otulfi чрез инжектиране под кожата (подкожна инжекция) след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици.

Как се прилага Otulfi

Първата доза Otulfi за лечение на болест на Крон се прилага от лекар чрез капково вливане във вена в ръката (интравенозна инфузия).

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно прилагането на Otulfi.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте забравили или сте пропуснали часа си за прилагане на доза, свържете се с Вашия лекар за планиране на нов час.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия“) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

Реакции, свързани с инфузията – ако се лекувате за болестта на Крон, първата доза на Otulfi ще се приложи чрез капково вливане във вена (интравенозна инфузия). Някои пациенти получават сериозни алергични реакции по време на инфузията на устекинумаб.

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекции на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекции на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfi може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfi, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfi, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен

дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптоми на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Otulfi 130 mg концентрат за инфузионен разтвор се прилага в болница или клиника и не се налага пациентите да го съхраняват или да боравят с него.
- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност **отговаря на последния ден от посочения месец**.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“).
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- ако продуктът е бил енергично разклатен.
- ако обкатката е счупена.

Otulfi е само за еднократна употреба. Разреденият инфузионен разтвор или неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfi

- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml.
- Други съставки: натриев едетат дихидрат (E385), L-хистидин, L-хистидинов монохидрохлорид монохидрат, L-метионин, полисорбат 80 (E433), захароза и вода за инжекции.

Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката

Otulfi е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв концентрат за инфузионен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 30 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 130 mg устекинумаб в 26 ml концентрат за инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост:

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Указания за разреждане:

Otulfī концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежи и да се подготви от медицински специалист с помощта на асептична техника.

1. Изчислете дозата и броя на необходимите флакони Otulfī въз основа на теглото на пациента (вж. точка 3, Таблица 1. Таблица 2). Всеки флакон Otulfī 26 ml съдържа 130 mg устекинумаб.
2. Изтеглете и изхвърлете от инфузионния сак 250 ml обем натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор, равен на обема Otulfī, който трябва да се добави. (изхвърлете 26 ml натриев хлорид за всеки необходим флакон Otulfī, за 2 флакона изхвърлете 52 ml, за 3 флакона изхвърлете 78 ml, за 4 флакона изхвърлете 104 ml).
3. Изтеглете 26 ml Otulfī от всеки необходим флакон и ги добавете към инфузионния сак 250 ml. Крайният обем в инфузионния сак трябва да бъде 250 ml. Внимателно смесете.
4. Преди приложението проверете визуално разрежения разтвор. Не го употребявайте, ако се наблюдават визуално непрозрачни частици, промяна на цвета или чужди частици.
5. Приложете разрежения разтвор за период от най-малко един час. След като се разрежи, прилагането на инфузионния разтвор трябва да се извърши в рамките на 24 часа след разреждането в инфузионния сак.
6. Използвайте само набор за инфузия с вграден, стерилен, апиногенен филтър със слабо свързване на протеини (размер на порите 0,2 микрометра).
7. Всеки флакон е само за еднократно приложение и неизползваният лекарствен продукт трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Съхранение

Ако е необходимо, разреженият инфузионния разтвор трябва да се съхранява на стайна температура. Прилагането на инфузионния разтвор трябва да се извърши в рамките на 24 часа след разреждането в инфузионния сак. Да не се замразява.

Листовка: информация за потребителя

Otulfı 45 mg инжекционен разтвор устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Този листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или болногледач, който ще прилага Otulfı на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfı
3. Как да използвате Otulfı
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfı
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва

Какво представлява Otulfı

Otulfı съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfı принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfı

Otulfı се използва за лечение на следното възпалително заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Otulfı намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Otulfı се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Otulfī се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Otulfī, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfī за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfī

Не използвайте Otulfī

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfī.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfī. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfī. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfī може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfī. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfī, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак – това е, защото имуносупресорите като Otulfī отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.**
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) –** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит –** като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfī не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с Otulfi. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон и тегло под 40 kg или при деца на възраст под 18 години с псориатичен артрит, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от врождени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.
- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза), не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfī не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfī съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всеки флакон от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Otulfī

Otulfī е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболяванията, за които е показан Otulfī.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfī се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfī трябва да използвате и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Otulfī. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон или улцерозен колит

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfī капково във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Otulfī след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfī може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи

Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Otulfī, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Ако тежите по-малко от 60 kg, препоръчителната доза е 0,75 mg Otulfī на kg телесно тегло.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Otulfī.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Otulfī.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfī чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Otulfī след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfī може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Otulfi

- Otulfi се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Otulfi може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Otulfi самостоятелно.
- За указания как да инжектирате Otulfi вижте „Указания за употреба” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Otulfi

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Otulfi, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекции на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекции на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfī може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfī, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfī, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост

- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптоми на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Не разклащайте флаконите Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“).
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване).
- ако продуктът е бил енергично разклатен.
- ако обкатката е счупена.

Otulfi е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал във флакона и в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfi

- Активно вещество: устекинумаб. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, полисорбат 80 (E433), захароза, вода за инжекции и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката

Otulfi е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща един стъклен флакон от 3 ml с единична доза. Всеки флакон съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Otulfi. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията.

- Не смесвайте Otulfi с други инжекционни разтвори.
- Не разклащайте флаконите Otulfi. Причината за това е, че силното разклащане може да повреди лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

1. Проверете броя на флаконите и подгответе материалите:

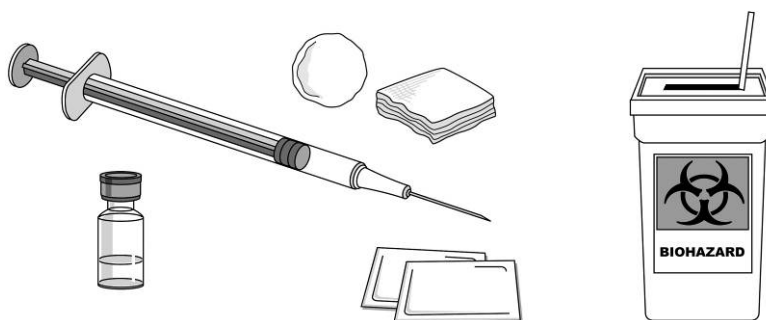
Извадете флакона (флаконите) от хладилника. Оставете флакона да престои около половин час. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура).

Проверете флакона (флаконите), за да се уверите, че:

- броят на флаконите и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
 - Ако Вашата доза е 45 mg или по-малко, ще получите един 45 mg флакон Otulfi.
 - Ако Вашата доза е 90 mg, ще получите два 45 mg флакона Otulfi и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга. Използвайте нова игла и спринцовка за всяка инжекция.
- това е правилното лекарство
- срокът на годност не е изтекъл
- флаконът не е повреден и обкатката не е счупена
- разтворът във флакона е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв
- разтворът не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици
- разтворът не е замръзнал.

Деца с педиатричен псориазис с тегло под 60 kg се нуждаят от доза, по-ниска от 45 mg. Уверете се, че знаете точното количество (обем), което трябва да изтеглите от флакона и вида на спринцовката, необходими за прилагане. Ако не знаете необходимите количество или вид на спринцовката, свържете се с Вашия медицински специалист за допълнителни указания.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват спринцовка, игла, антисептични кърпички, памучни тампони или марли и контейнер за остри предмети (вж. фигура 1).



Фигура 1

2. Изберете и подгответе мястото на инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 2)

- Otulfi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места на инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 cm от пъпа.

- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



*Зоните в сиво са препоръчаните места за инжектиране.

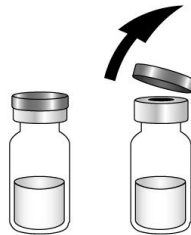
Фигура 2

Подгответе мястото на инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото за инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

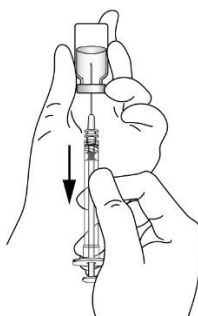
3. Пригответе дозата:

- Отворете капачката на флакона. (вж. фигура 3)



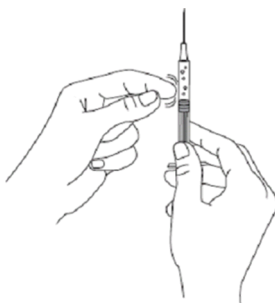
Фигура 3

- Не сваляйте запушалката.
- Почистете запушалката с антисептичен тампон.
- Поставете флакона върху равна повърхност.
- Вземете спринцовката и свалете капачката на иглата.
- Не докосвайте иглата и не я опирайте в други предмети.
- Въведете иглата през гумената запушалка.
- Обърнете флакона и спринцовката обратно.
- Изтеглете буталото на спринцовката, докато се напълни с количеството течност, както е предписано от Вашия лекар.
- Важно е иглата през цялото време да е в течността. Това предотвратява образуването на въздушни мехурчета в спринцовката. (вж. фигура 4)



Фигура 4

- Извадете иглата от флакона.
- Задръжте спринцовката с иглата нагоре, за да проверите дали в течността няма въздушни мехурчета.
- Ако има мехурчета, потупайте спринцовката леко с пръст, докато изплуват на повърхността. (вж. фигура 5)



Фигура 5

- Тогава натиснете буталото, докато целият въздух (но не и течност) излезе.
- Не оставяйте спринцовката и не опирайте иглата в други предмети.

4. **Инжектирайте дозата:**

- Леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Вкарайте иглата в захванатата кожа.
- Натиснете буталото с палец така, че да се инжектира цялата течност. Натискайте бавно и равномерно, като придържате кожата захваната.
- Когато буталото стигне до края, извадете иглата и отпуснете кожата.

5. **След инжектиране:**

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. **Изхвърляне:**

- Използваните спринцовки и игли трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети. За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно иглите и спринцовките. Изхвърляйте контейнера за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Празните флакони, антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.

Листовка: информация за потребителя

Otulfı 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или болногледач, който ще прилага Otulfı на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfı
3. Как да използвате Otulfı
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfı
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва

Какво представлява Otulfı

Otulfı съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfı принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfı

Otulfı се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Otulfı намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Otulfı се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Otulfī се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Otulfī, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfī за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfī

Не използвайте Otulfī

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfī.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfī. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfī. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfī може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfī. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfī, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Otulfī отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към инжекция Otulfī** - вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други

имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfi не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон и тегло под 40 kg или при деца на възраст под 18 години с псориаитичен артрит, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.
- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза) не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не

- препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Otulfi

Otulfi е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Otulfi.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfi се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfi трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Otulfi. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи

Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Otulfi, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Otulfi.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Otulfi.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага

през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Otulfi

- Otulfi се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Otulfi може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Otulfi самостоятелно. При деца на възраст 6 години и по-големи се препоръчва Otulfi да се прилага от медицински специалист или настойник след правилно обучение.
- За указания как да инжектирате Otulfi вижте „Указания за употреба” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Otulfi

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Otulfi, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекции на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекции на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfī може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfī, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfī, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране

- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Otulfi може също да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30 °C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като

- инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Otulfī е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfī

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, полисорбат 80 (E433), захароза, вода за инжекции и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Otulfī и какво съдържа опаковката

Otulfī е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

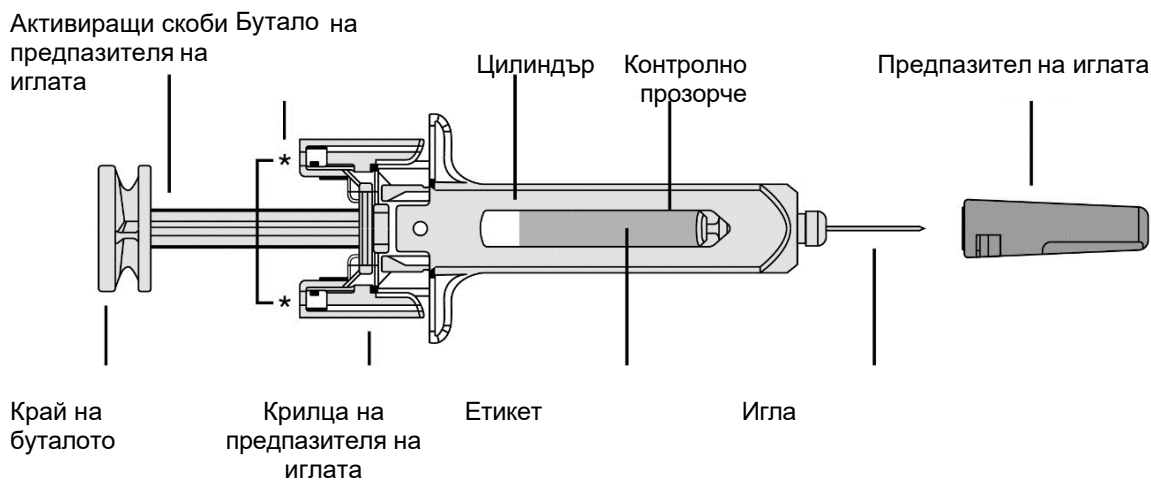
Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

- В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Otulfi. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. При деца на възраст 6 години и по-големи се препоръчва Otulfi да се прилага от медицински специалист или болногледач след правилно обучение.
- Не смесвайте Otulfi с други инжекционни разтвори.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Otulfi. Причината за това е, че силното разклащане може да навреди на лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка

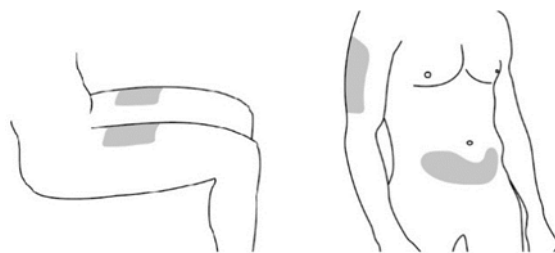
- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата, докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете цилиндъра на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте края на буталото, буталото, крилцата на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в указанията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка * на фигура 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност.
- Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни
 - ако Вашата доза е 45 mg, ще получите една 45 mg предварително напълнена спринцовка Otulfi;
 - ако Вашата доза е 90 mg, ще получите две 45 mg предварително напълнени спринцовки Otulfi и ще трябва да си поставите две инжекции. Изберете две различни места на инжектиране (например едната инжекция в дясното бедро, а другата – в лявото) и ги направете една след друга;
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- разтворът в спринцовката е бистър и безцветен до бледожълто-кафяв;
- разтворът в предварително напълнената спринцовка не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в предварително напълнената спринцовка не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марля и контейнер за остри предмети.

2. Изберете и подгответе мястото на инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 2)

- Otulfi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места на инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 cm от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



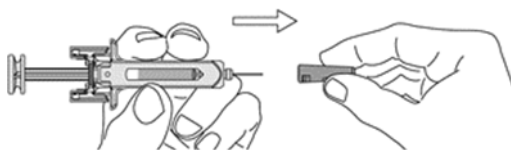
Фигура 2: Зоните в сиво са препоръчителните места на инжектиране

Подгответе мястото на инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото на инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 3):

- Капачката на иглата **не** трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете цилиндъра ѝ с една ръка.
- Издърпайте капачката на иглата, без да я огъвате, и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.



Фигура 3

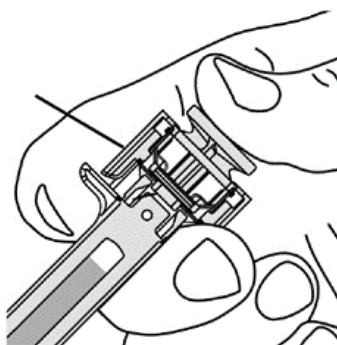
- Може да забележите въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
 - Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
 - Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
 - Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.
- ### 4. Инжектирайте дозата:
- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху края на буталото, а с другата ръка леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
 - Не издърпвайте буталото.
 - С едно бързо движение въведете иглата в кожата, докдето може (вж. фигура 4).



Фигура 4

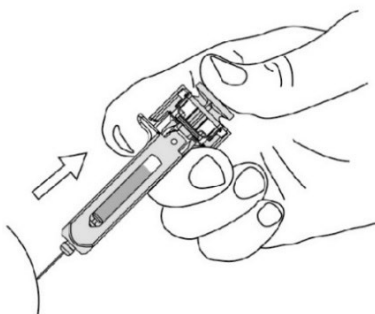
- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато краят му достигне между крилцата на предпазителя на иглата (вж. фигура 5).

Крилца на предпазителя на иглата



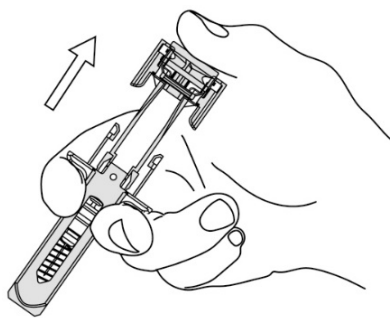
Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху него, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 6).



Фигура 6

- Бавно отстранете палеца си от края на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 7:



Фигура 7

5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер, като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8

Листовка: информация за потребителя

Otulfı 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена спринцовка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството. Ако сте родител или болногледач, който ще прилага Otulfı на дете, моля прочетете внимателно тази информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfı
3. Как да използвате Otulfı
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfı
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfı и за какво се използва

Какво представлява Otulfı

Otulfı съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfı принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfı

Otulfı се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис - при възрастни и деца на възраст от 6 години и по-големи
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни и деца с тегло най-малко 40 kg

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Otulfı намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Otulfı се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Otulfī се използва при деца и юноши на възраст 6 години и по-големи с умерен до тежък плаков псориазис, които имат непоносимост към фототерапия или други системни терапии, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Otulfī, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfī за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfī

Не използвайте Otulfī

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfī.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfī. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfī. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfī може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfī. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfī, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Otulfī отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към инжекция Otulfī -**. Вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други

имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfi не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца на възраст под 6 години с псориазис, деца с болест на Крон и тегло под 40 kg или при деца на възраст под 18 години с псориаитичен артрит, защото не е проучван при тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.
- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза) не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не

- препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена спринцовка от 1 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Otulfi

Otulfi е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Otulfi.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfi се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfi трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

Псориазис или псориаатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Otulfi. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Деца и юноши на 6 години или по-големи

Псориазис

- Лекарят трябва да определи правилната за Вас доза, включително и количеството (обема) Otulfi, който трябва да се инжектира, за да е правилна дозата. Правилната доза за Вас ще зависи от Вашето телесно тегло по време на всяка доза.
- Ако тежите от 60 kg до 100 kg, препоръчителната доза е 45 mg Otulfi.
- Ако тежите повече от 100 kg, препоръчителната доза е 90 mg Otulfi.

След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици.

Деца с тегло най-малко 40 kg

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката Ви (интравенозна инфузия). След началната доза ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, а след това на всеки 12 седмици чрез инжекция под кожата („подкожно“).

- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Otulfi

- Otulfi се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Otulfi може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Otulfi самостоятелно. При деца на възраст 6 години и по-големи се препоръчва Otulfi да се прилага от медицински специалист или болногледач след правилно обучение.
- За указания как да инжектирате Otulfi вижте „Указания за употреба” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Otulfi

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Otulfi, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1 000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекции на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекции на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfī може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfī, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция.

Те могат да бъдат признаци на инфекции като гърдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfī, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите

- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кръвене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигоид)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената спринцовка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени спринцовки Otulfi може също да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената спринцовка е извадена за първи път от хладилника и датата на изхвърляне на обозначените на външната картонена опаковка места. Датата на изхвърляне не трябва да е след оригиналния срок на годност, отпечатан върху картонената опаковка. След като веднъж спринцовката е била съхранявана при стайна температура (до 30 °C), тя не трябва да се връща в хладилника. Изхвърлете спринцовката, ако не се използва след съхранение при стайна температура в рамките на 30 дни или след изтичане на оригиналния срок на годност, в зависимост от това, кое от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/, „Годен

- до:“. Сроктът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“);
 - ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
 - ако продуктът е бил енергично разклатен.

Otulfi е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в спринцовката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfi

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Други съставки: L-хистидин, полисорбат 80 (E433), захароза, вода за инжекции и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката

Otulfi е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена спринцовка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена спринцовка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

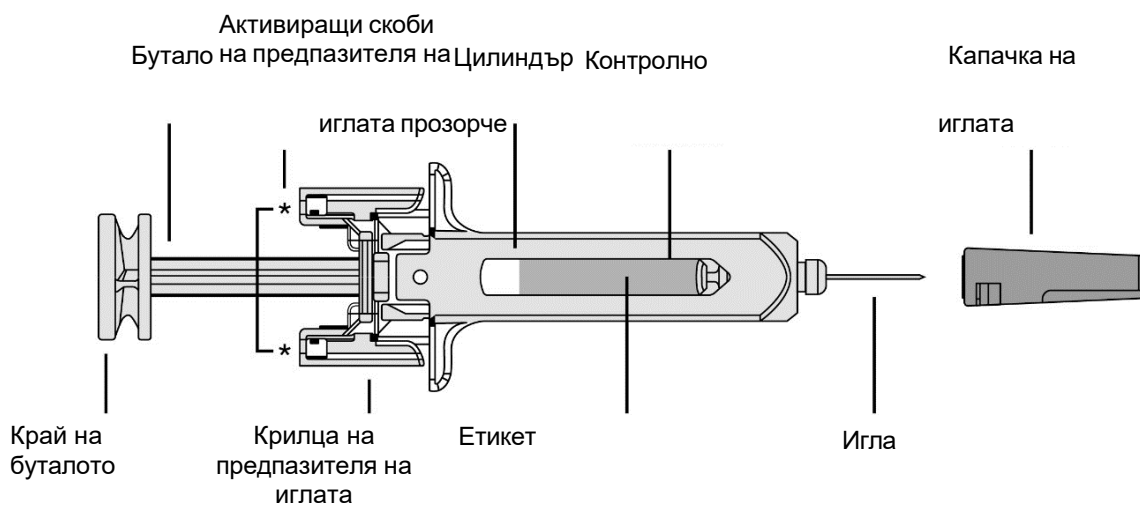
Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

В началото на лечението медицински специалист ще Ви постави Вашата първа инжекция. Вие и Вашият лекар обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да инжектирате Otulfi. Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно поставянето на инжекцията. При деца на възраст 6 години и по-големи се препоръчва Otulfi да се прилага от медицински специалист или болногледач след правилно обучение.

- Не смесвайте Otulfi с други инжекционни разтвори.
- Не разклащайте предварително напълнените спринцовки Otulfi. Причината за това е, че силното разклащане може да навреди на лекарството. Не употребявайте лекарството, ако е било силно разклатено.

На фигура 1 е показано как изглежда предварително напълнената спринцовка.



Фигура 1

1. Проверете броя на предварително напълнените спринцовки и подгответе материалите:

Подготовка за използване на предварително напълнената спринцовка:

- Извадете предварително напълнената спринцовка/спринцовки от хладилника. Оставете я да престои около половин час извън кутията. Това ще позволи на течността да достигне подходяща температура за инжектиране (стайна температура). Не сваляйте капачката на иглата докато течността не достигне стайна температура.
- Хванете цилиндъра на спринцовката така, че покритата с капачка игла да сочи нагоре.
- Не хващайте края на буталото, буталото, крилцата на предпазителя на иглата или капачката на иглата.
- Не издърпвайте буталото.
- Не сваляйте капачката на иглата от спринцовката, докато не прочетете в указанията за това.
- Не докосвайте активиращите скоби на предпазителя на иглата (указани със звездичка * на фиг. 1), за да избегнете преждевременното покриване на иглата с предпазителя.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако е била изпусната върху твърда повърхност.

Проверете предварително напълнената спринцовка/спринцовки, за да се уверите, че:

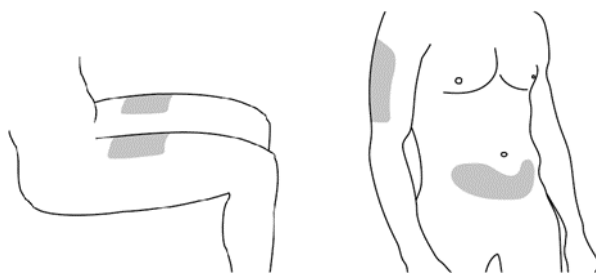
- броят на предварително напълнените спринцовки и количеството на активното вещество в дозова единица са верни:
 - ако Вашата доза е 90 mg, ще получите една 90 mg предварително напълнена спринцовка Otulfi;
- това е правилното лекарство;
- срокът на годност не е изтекъл;
- предварително напълнената спринцовка не е повредена;
- разтворът в спринцовката е бистър и безцветен до блядохълто-кафяв;
- разтворът в спринцовката не е с променен цвят или мътен и не съдържа чужди частици;
- разтворът в спринцовката не е замръзнал.

Съберете всички материали, от които се нуждаете, и ги поставете върху чиста повърхност. Те включват антисептични кърпички, памучни тампони или марля и контейнер за остри предмети.

2. Изберете и подгответе мястото на инжектиране:

Изберете място на инжектиране (вж. фигура 2)

- Otulfi се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно).
- Подходящи места на инжектиране са горната част на бедрото или областта около корема на разстояние най-малко 5 см от пъпа.
- Ако е възможно, не използвайте области от кожата с признаци на псориазис.
- Ако някой Ви помага при поставянето на инжекцията, той/тя може да избере и горната част на ръката като място на инжектиране.



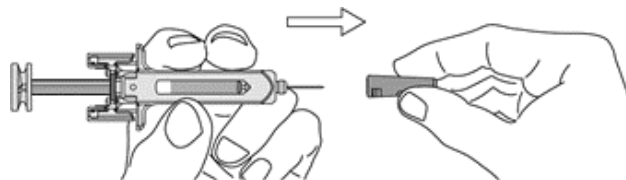
Фигура 2: Зоните в сиво са препоръчителните места на инжектиране.

Подгответе мястото на инжектиране

- Измийте ръцете си много добре със сапун и топла вода.
- Почистете кожата на мястото на инжектиране с антисептична кърпичка.
- **Не докосвайте** повече тази област до поставянето на инжекцията.

3. Свалете капачката на иглата (вж. фигура 3):

- Капачката на иглата не трябва да се сваля, докато не сте готови да инжектирате дозата.
- Вземете предварително напълнената спринцовка и хванете цилиндъра ѝ с една ръка.
- Издърпайте капачката на иглата ,без да я огъвате, и я изхвърлете. Докато правите това, не докосвайте буталото.



Фигура 3

- Може да забележите въздушно мехурче в предварително напълнената спринцовка или капка течност на върха на иглата. Това е нормално и не е необходимо да се отстраняват.
- Не докосвайте иглата и не я допирайте в други повърхности.
- Не използвайте предварително напълнената спринцовка, ако я изтървете с отворена игла. Ако това се случи, се свържете с Вашия лекар или фармацевт.
- Инжектирайте дозата веднага, щом свалите капачката на иглата.

4. Инжектирайте дозата:

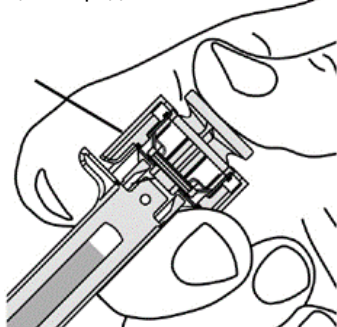
- Хванете предварително напълнената спринцовка между средния пръст и показалеца на едната ръка и поставете палеца си върху края на буталото, а с другата ръка леко захванете почистената кожа между палеца и показалеца. Не стискайте силно.
- Не издърпвайте буталото.
- С едно бързо движение въведете иглата в кожата, докдето може (вж. фигура 4).



Фигура 4

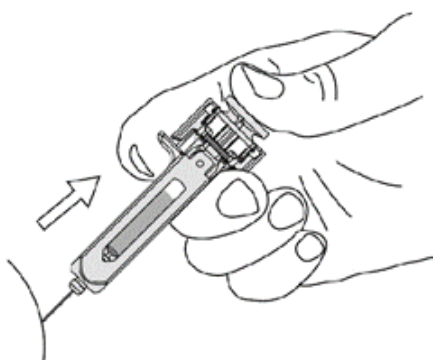
- Инжектирайте цялото количество от лекарството, като натискате буталото, докато краят му достигне между крилцата на предпазителя на иглата (вж. фигура 5).

Крилца на предпазителя на иглата



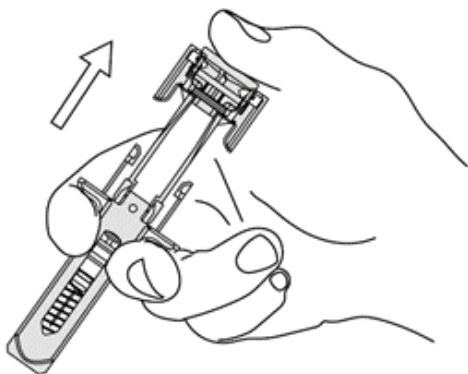
Фигура 5

- Когато буталото стигне до края, не отпускате натиска върху него, извадете иглата и пуснете кожата (вж. фигура 6).



Фигура 6

- Бавно отстранете палеца си от края на буталото, за да позволите на празната спринцовка да се придвижи нагоре, докато цялата игла се покрие с предпазителя, както е показано на фигура 7:



Фигура 7

5. След инжектиране:

- Притиснете антисептична кърпичка върху мястото на инжектиране в продължение на няколко секунди, след като поставите инжекцията.
- Възможно е на мястото на инжектиране да има малко количество кръв или течност. Това е нормално.
- Може да притиснете мястото на инжектиране с памучен тампон или марля и да задържите 10 секунди.
- Не разтърквайте кожата на мястото на инжектиране. Ако е необходимо, може да сложите малка лепенка върху мястото на инжектиране.

6. Изхвърляне:

- Използваните спринцовки трябва да се поставят в непробиваем контейнер като контейнера за остри предмети (вж. фигура 8). За Вашата безопасност и здраве и за безопасността на другите, никога не използвайте повторно спринцовките. Изхвърляйте Вашия контейнер за остри предмети в съответствие с местните разпоредби.
- Антисептичните кърпички и други консумативи може да се изхвърлят в общия боклук.



Фигура 8

Листовка: информация за потребителя

Otulfī 45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfī и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfī
3. Как да използвате Otulfī
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfī
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfī и за какво се използва

Какво представлява Otulfī

Otulfī съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfī принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfī

Otulfī се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис – при възрастни
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Otulfī намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Otulfī се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от

псориазис. Ако имате активен псориазис артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Otulfi, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfi за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfi

Не използвайте Otulfi

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfi. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfi. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfi може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfi. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfi, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Otulfi отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към инжекция Otulfi -** вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориазис артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfi не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.
- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.

- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Предварително напълнената писалка Otulfi не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст с псориазис или болест на Крон, тъй като не е проучвана в тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 години и по-големи и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнената спринцовка или флаконът. Вместо това при деца с болест на Крон с тегло най-малко 40 kg трябва да се използва разтворът за инфузия, предварително напълненият флакон или спринцовката.

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст с псориазисен артрит или при деца с болест на Крон с тегло под 40 kg, тъй като не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.
- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза) не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте

получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,02 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 0,5 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Otulfi

Otulfi е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Otulfi.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfi се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfi трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

Псориазис или псориатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Otulfi. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Otulfi

- Otulfi се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Otulfi може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да си инжектирате Otulfi самостоятелно..
- За указания как да инжектирате Otulfi вижте „Указания за употреба” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставите инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Otulfi

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Otulfi, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна

доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекциите на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекциите на долните дихателни пътища (гръдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfi може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии (включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfi, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипоподобни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария

- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfi, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигOID)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, люещ се обрив

в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Otulfi може също да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника на обозначените на външната картонена опаковка места. По всяко време преди края на този период продуктът може да се постави обратно в хладилника и да се съхранява там до изтичане на срока на годност. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не я използвате в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура или преди изтичане на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените писалки Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Otulfi е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в писалката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfi

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml.
- Други съставки: L-хистидин, полисорбат 80 (E433), захароза, вода за инжекции и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката

Otulfi е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена еднородна предварително напълнена писалка 1 ml. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 45 mg устекинумаб в 0,5 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба
OTULFI
(устекинумаб (ustekinumab))
45 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Тези Указания за употреба съдържат информация как да инжектирате OTULFI с помощта на предварително напълнена еднородова писалка 45 mg/0,5 mL (предварително напълнена писалка OTULFI).

Прочетете и следвайте указанията за употреба, които са приложени към Вашата предварително напълнена писалка OTULFI, преди да започнете да я използвате и всеки път, когато получите нова. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар или фармацевт относно Вашето заболяване или лечение.

Ако имате някакви въпроси относно употребата на предварително напълнената писалка OTULFI, моля, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Важна информация , която трябва да знаете преди инжектиране на OTULFI

- Прочетете листовката, която е приложена към Вашата предварително напълнена писалка OTULFI, за важна информация, която трябва да знаете, преди да я използвате.
- **Само за подкожна инжекция** (инжектиране директно под кожата).
- Ако Вашият лекар реши, че Вие или човек, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекцията OTULFI у дома, трябва да получите обучение за правилния начин за приготвяне и инжектиране на OTULFI. **Не** се опитвайте да си инжектирате OTULFI сами, докато Вашият лекар или медицинска сестра не Ви покажат правилния начин за поставяне на инжекциите.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка OTULFI. Предварително напълнената писалка OTULFI е само за еднократна употреба.
- **Не** споделяйте предварително напълнената си писалка OTULFI с друг човек. Може да предадете инфекция на друг човек или да се заразите от него.
- **Не** отстранявайте прозрачната капачка от предварително напълнената писалка OTULFI, докато не сте готови да инжектирате OTULFI.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако показва признаци на повреда или ако е била изпускана.
- **Не** се опитвайте да разглобявате предварително напълнената писалка OTULFI по никакъв начин.

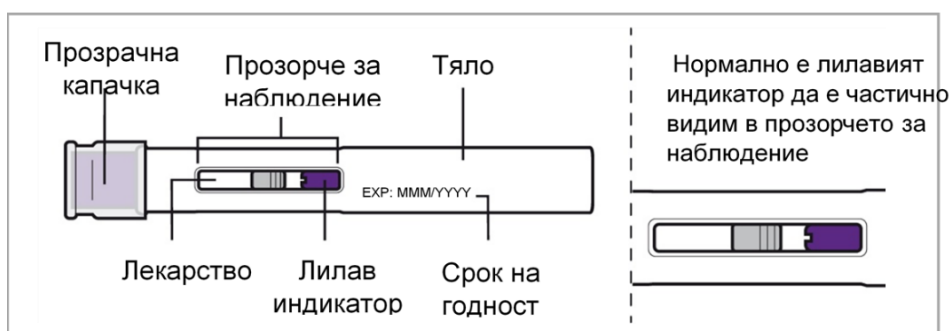
Съхранение на предварително напълнените писалки OTULFI

- Съхранявайте предварително напълнените писалки OTULFI в хладилник при температура между 2°C и 8°C.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки OTULFI в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка OTULFI. **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била замразена.
- **Не** излагайте предварително напълнената писалка OTULFI на топлина или пряка слънчева светлина.
- **Не** разклащайте предварително напълнената писалка OTULFI.
 - Продължителното енергично разклащане може да наруши качеството на лекарството.
 - **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била разклатена.

- Предварително напълнената писалка OTULFI може да се съхранява при стайна температура до 30°C в оригиналната картонена опаковка до 30 дни.
 - Не използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била извън хладилник повече от 30 дни.
 - По всяко време преди края на този период предварително напълнената писалка OTULFI може да се постави обратно в хладилника и да се съхранява там до изтичане на срока на годност. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не е била използвана в рамките на максималния период от 30 дни съхранение при стайна температура или преди изтичане на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.
- Когато пътувате със самолет, винаги съхранявайте предварително напълнената писалка OTULFI в ръчния си багаж, тъй като багажното отделение на самолета може да бъде много студено и OTULFI може да замръзне.

Вашата предварително напълнена писалка OTULFI

Преди употреба



След употреба



Стъпка 1 Подготовка за инжекцията

- Изберете чиста, равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.
- Съберете следните материали (не са включени) (вижте **Фигура А**):
 - стерилен памучен тампон или марля
 - тампон, напоен с алкохол
 - контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте **стъпка 9**)



Фигура А

- Извадете картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената писалка OTULFI, от хладилника.

Преди да започнете, проверете картонената опаковка, за да се уверите, че това е правилното лекарство и доза. Вашата доза ще бъде или 45 mg, или 90 mg, както е предписано от Вашия лекар.

- Ако дозата Ви е 45 mg, ще получите една предварително напълнена писалка OTULFI 45 mg.
- Ако дозата Ви е 90 mg, ще получите или една предварително напълнена писалка OTULFI 90 mg, или две предварително напълнени писалки OTULFI 45 mg.

Ако получите две предварително напълнени писалки OTULFI 45 mg за доза от 90 mg:

- Следвайте **стъпки от 1 до 7** за двете инжекции.
- Изберете две различни места за тези инжекции** (например едната инжекция в дясното бедро, а другата инжекция в лявото бедро) и ги поставете една след друга.

- Проверете картонената опаковка, за да се уверите, че това е лекарството и дозата, които са Ви предписани.

Проверете срока на годност (Годен до:) върху картонената опаковка, за да се уверите, че датата не е изтекла (вижте **Фигура Б**).

- Проверете картонената опаковка за евентуални повреди.

Не използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако изглежда, че картонената опаковка е била отваряна.



Фигура Б

Фигура Б

- Оставете картонената опаковка върху избраната повърхност за 45 минути преди употреба, за да може лекарството в предварително напълнената писалка OTULFI да достигне стайна температура (вижте **Фигура В**).

Не затопляйте предварително напълнената писалка OTULFI по никакъв друг начин, например в микровълнова фурна, гореща вода или пряка слънчева светлина.



Фигура В

- Извадете предварително напълнената писалка OTULFI от картонената опаковка.

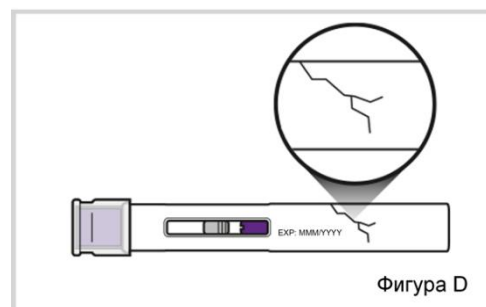
Не отстранявайте прозрачната капачка от предварително напълнената писалка OTULFI, докато не сте готови да инжектирате, за да избегнете нараняване.

Стъпка 2 Проверете предварително напълнената писалка OTULFI

- Проверете предварително напълнената писалка OTULFI, за да се уверите, че не е напукана или повредена (вижте **Фигура Г**).

Забележка: Нормално е лилавият индикатор да е частично видим в прозорчето за наблюдение.

Не използвайте, ако предварително напълнената писалка OTULFI показва признаци на повреда или ако е била изпускана.



Фигура Д

Фигура Г

- Проверете етикета на предварително напълнената писалка OTULFI, за да се уверите, че:
 - Името на предварително напълнената писалка е OTULFI.
 - Дозата върху предварително напълнената писалка OTULFI е тази, която Ви е предписана.
 - Срокът на годност (EXP) на предварително напълнената писалка OTULFI не е изтекъл (вижте **Фигура Д**).

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако името на етикета не е OTULFI, дозата не е тази, която Ви е предписана, или срокът на годност, посочен на етикета, е изтекъл.



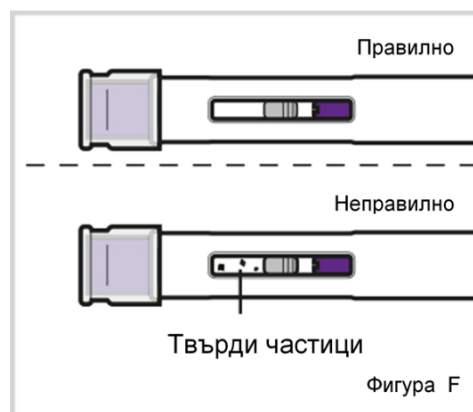
Фигура Е

Фигура Д

- Погледнете лекарството през прозорчето за наблюдение. Уверете се, че е бистро и безцветно до бледожълто-кафяв и не съдържа частици (вижте **Фигура Е**).

Забележка: Въздушните мехурчета в лекарството са нормални.

Не инжектирайте OTULFI, ако лекарството е замръзнало, мътно, с променен цвят или има бучки или частици в него, тъй като употребата му може да не е безопасна. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за указания.



Фигура Е

Стъпка 3 Измийте ръцете си

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода, след което ги подсушете с чиста кърпа (вижте **Фигура Ж**).



Фигура Ж

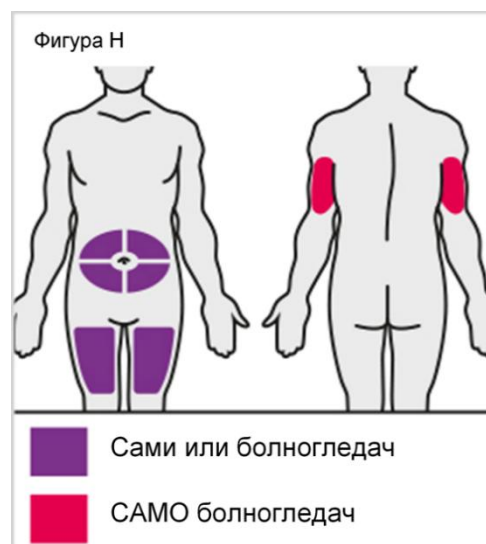
Стъпка 4 Изберете мястото на инжектиране

- Ако си поставяте инжекцията сами, можете да използвате:
 - Предната страна на горната част на бедрото.
 - Коремът, с изключение на зоната до 5 cm около пъпа.
 - Ако инжекцията се поставя от болногледач, той може да използва и външната страна на горната част на ръката (вижте **Фигура З**).

Забележка: Сменяйте мястото на инжектиране (например другия крак, другата страна на корема и др.) за всяка инжекция.

Не инжектирайте в кожа, която е болезнена (чувствителна), насинена, зачервена или втвърдена.

Не инжектирайте през дрехи.



Фигура З

Стъпка 5 Почистете мястото на инжектиране

- Избършете кожата, където искате да инжектирате, с тампон, напоен със спирт, за да я почистите (вижте **Фигура И**). Оставете кожата да изсъхне.

Не духайте върху мястото и не го докосвайте след почистване.

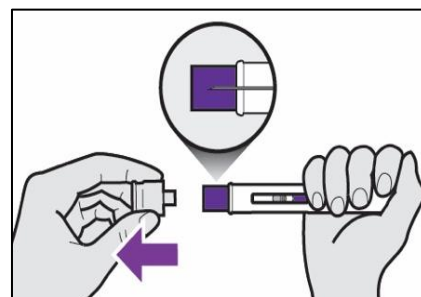


Фигура И

Стъпка 6 Сложете си инжекцията

Когато сте готови да инжектирате, хванете предварително напълнената писалка OTULFI в ръката си така, че да можете ясно да виждате прозорчето за наблюдение.

С другата си ръка издърпайте здраво прозрачната капачка право напред, без да я усуквате (вижте **Фигура Й**).



Фигура Й

Забележка: Няколко капки лекарство може да излязат от иглата, това е нормално.

Забележка: Използвайте предварително напълнената писалка OTULFI в рамките на **3 минути** след отстраняване на прозрачната капачка, за да се избегне замърсяване.

Никога **не** се опитвайте да поставите обратно прозрачната капачка на предварително напълнената писалка OTULFI, дори в края на инжекцията.

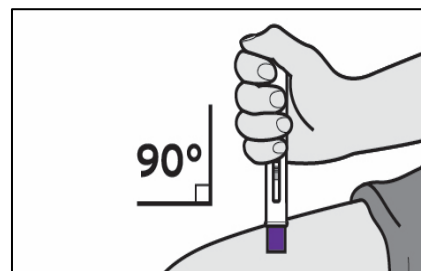
Не докосвайте предпазителя на иглата (лилавата част, разположена на върха на предварително напълнената писалка OTULFI), тъй като това може да причини случайно убождане с иглата.

- Изхвърлете прозрачната капачка в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте стъпка 9).

Прочетете всички останали инструкции в стъпка 6, преди да започнете инжектирането, за да сте сигурни, че сте приложили цялата доза.

- Поставете лилавия предпазител на иглата на предварително напълнената писалка OTULFI директно върху кожата си под ъгъл от 90 градуса. Уверете се, че виждате прозорчето за наблюдение (вижте **Фигура К**).

Забележка: За да сте сигурни, че инжектирате под кожата (в мастната тъкан), не наклоняйте предварително напълнената писалка OTULFI.



Фигура К

- С едно движение натиснете и задръжте здраво предварително напълнената писалка OTULFI върху кожата си, докато чуete **първо щракване**. Това означава, че инжектирането е започнало (вижте **Фигура Л**).
- Погледнете през прозорчето за наблюдение, за да се уверите, че лилавият индикатор се движи по време на инжектирането.

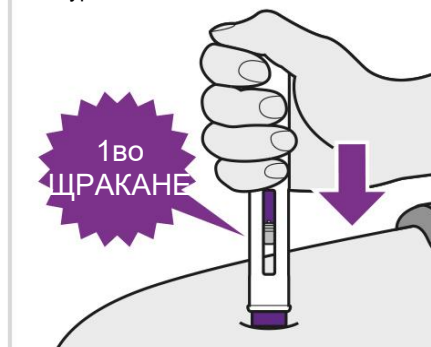
- Продължете да натискате предварително напълнената писалка OTULFI върху мястото на инжектиране и ще чуete **второ щракване**, което означава, че инжектирането е почти завършено. Това може да отнеме между **5 и 20 секунди** (вижте **Фигура М**).

Не повдигайте предварително напълнената писалка OTULFI от кожата, когато чуete второто щракване, тъй като лекарството може да не е инжектирано напълно.

- След като чуete второто щракване, продължете да държите предварително напълнената писалка OTULFI на място и **бавно бройте до 5** (вижте **Фигура Н**).

Начало на инжектирането

Фигура Л

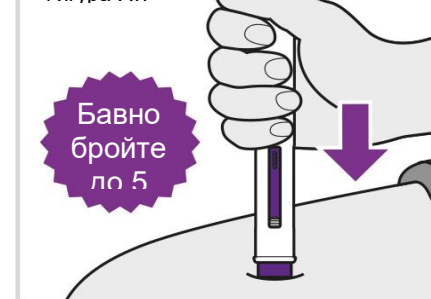


Инжектирането продължава

Фигура М

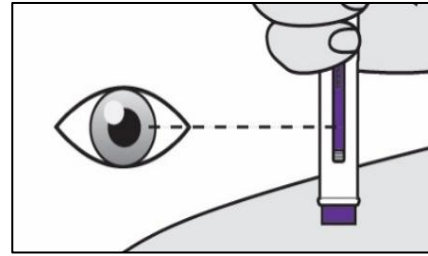


Фигура Нн



Край на инжектирането

- Докато държите предварително напълнената писалка OTULFI на място, проверете дали лилавият индикатор е изпълнил прозорчето за наблюдение и е спрял да се движи (вижте **Фигура О**).



Фигура О

Не се опитвайте да повторите инжекцията с нова предварително напълнена писалка OTULFI, ако лилавият индикатор не е слязъл напълно по време на инжектирането или смятате, че не сте получили цялата инжекция. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт, ако това се случи.

Стъпка 7 **Отстранете предварително напълнената писалка OTULFI от кожата си**

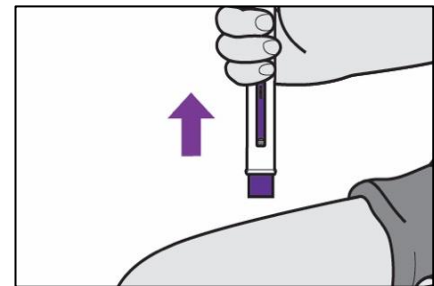
- След като инжекцията е завършена, повдигнете предварително напълнената писалка OTULFI директно от кожата си (вижте **Фигура П**).

Забележка: Лилавият предпазител на иглата ще се плъзне надолу и ще я покрие.

Не поставяйте прозрачната капачка обратно на предварително напълнената писалка OTULFI.

- Ако видите кръв на мястото на инжектиране, притиснете марля или памучен тампон върху кожата, докато кръвенето спре (вижте **Фигура Р**).

Не търкайте мястото на инжектиране.



Фигура П



Фигура Р

- Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка OTULFI, както е описано в **стъпка 9** и **Фигура С**.

Стъпка 8 Ако е необходима втора инжекция 45 mg за доза 90 mg, повторете стъпки от 1 до 7

Ако получите две предварително напълнени писалки OTULFI 45 mg за доза 90 mg, поставете втората инжекция веднага след първата.

- Повторете стъпки от 1 до 7 с втората предварително напълнена писалка OTULFI.
- Изберете две различни места за тези инжекции (например едната инжекция в дясното бедро, а другата инжекция в лявото бедро) и ги поставете една след друга.

Стъпка 9 Изхвърляне на Вашата предварително напълнена писалка OTULFI

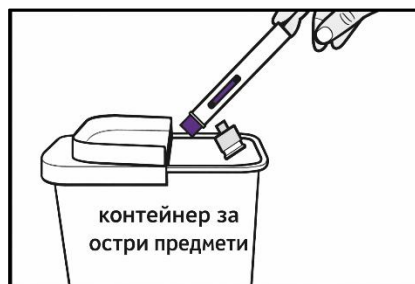
Използваната писалка OTULFI и прозрачната капачка трябва да се поставят в непробиваем контейнер, като контейнер за изхвърляне на остри предмети, веднага след употреба (вижте **Фигура С**).

Не поставяйте прозрачната капачка обратно на предварително напълнената писалка OTULFI.

Не изхвърляйте предварително напълнената писалка OTULFI в контейнера за битови отпадъци.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчни материали, както и контейнерът за изхвърляне на остри предмети, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Антисептичните кърпички и други консумативи могат да се изхвърлят в боклука.



Фигура С

Винаги дръжте контейнера за изхвърляне на остри предмети далеч от деца.

Съхранявайте предварително напълнената писалка OTULFI и всички лекарства на място, недостъпно за деца.

Листовка: информация за потребителя

Otulfі 90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка устекинумаб (ustekinumab)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

Тази листовка е написана за пациента, който приема лекарството.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Otulfі и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfі
3. Как да използвате Otulfі
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Otulfі
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Otulfі и за какво се използва

Какво представлява Otulfі

Otulfі съдържа активното вещество „устекинумаб“, което е моноклонално антитяло. Моноклоналните антитела са протеини, които разпознават и свързват определени специфични протеини в организма.

Otulfі принадлежи към група лекарства, наречени „имуносупресори“. Тези лекарства действат, като намаляват активността на част от имунната система.

За какво се използва Otulfі

Otulfі се използва за лечение на следните възпалителни заболявания:

- Плаков псориазис – при възрастни
- Псориатичен артрит – при възрастни
- Умерена до тежка болест на Крон – при възрастни

Плаков псориазис

„Плаков псориазис“ е кожно заболяване, което води до възпаление, засягащо кожата и ноктите. Otulfі намалява възпалението и другите признаци на заболяването.

Otulfі се използва при възрастни с умерен до тежък плаков псориазис, които не могат да използват циклоспорин, метотрексат или фототерапия, или когато тези лечения не действат.

Псориатичен артрит

Псориатичен артрит е възпалително заболяване на ставите, обикновено съпътствано от псориазис. Ако имате активен псориатичен артрит, първо ще Ви лекуват с други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно добре от тези лекарства, може да Ви се предпише Otulfi, за да се:

- намалят признаците и симптомите на заболяването Ви;
- подобри физическото Ви състояние;
- забави увреждането на Вашите стави.

Болест на Крон

Болестта на Крон е възпалително заболяване на червата. Ако имате болест на Крон първо ще Ви се дадат други лекарства. Ако не се повлияете достатъчно или имате непоносимост към тези лекарства, може да Ви се даде Otulfi за намаляване на признаците и симптомите на заболяването Ви.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Otulfi

Не използвайте Otulfi

- **Ако сте алергични към устекинумаб** или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- **Ако имате активна инфекция**, която Вашият лекар намира за значима.

Ако не сте сигурни дали някое от изброените по-горе се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да използвате Otulfi. Вашият лекар ще провери състоянието Ви преди всяко лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар за всяка Ваша болест преди всяко лечение. Също така трябва да кажете на Вашия лекар, ако наскоро сте били в контакт с човек, който може да има туберкулоза. Вашият лекар ще Ви прегледа и ще направи изследване за туберкулоза, преди да използвате Otulfi. Ако Вашият лекар смята, че сте изложени на риск от туберкулоза, може да Ви предпише лекарства за лечението ѝ.

Следете за сериозни нежелани реакции

Otulfi може да предизвика сериозни нежелани реакции, включително алергични реакции и инфекции. Трябва да следите за определени признаци на заболявания, докато приемате Otulfi. Вижте „Сериозни нежелани реакции” в точка 4 за пълния списък на тези нежелани реакции.

Преди да използвате Otulfi, трябва да кажете на Вашия лекар:

- **Ако някога сте имали алергична реакция към устекинумаб.** Ако не сте сигурни, попитайте Вашия лекар.
- **Ако някога сте имали някакъв вид рак** – това е, защото имуносупресорите като Otulfi отслабват част от имунната система. Това може да повиши риска от рак.
- **Ако сте лекувани за псориазис с други биологични лекарства (лекарство, произведено от биологичен източник и обикновено прилагано чрез инжекция) -** рискът от рак може да е по-висок.
- **Ако имате или наскоро сте имали инфекция.**
- **Ако имате нови или променящи се лезии** в участъците с псориазис или по незасегнатата кожа.
- **Ако някога сте имали алергична реакция към инжекция Otulfi** - вижте „Следете за сериозни нежелани реакции” в точка 4 за признаците на алергична реакция.
- **Ако получавате друго лечение за псориазис и/или псориатичен артрит** – като други имуносупресори или фототерапия (когато тялото се лекува с тип ултравиолетова (UV) светлина). Тези лечения също може да отслабят част от

имунната система. Използването на тези лечения заедно с Otulfi не е изследвано. Възможно е обаче, то да увеличи риска от заболявания, свързани с отслабване на имунната система.

- **Ако получавате или някога сте получавали инжекции за лечение на алергии** – не е известно дали Otulfi може да окаже влияние върху тях.
- **Ако сте на и над 65 години** – може да сте по-склонни към инфекции.

Ако не сте сигурни дали някое от гореизброените се отнася за Вас, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт, преди да използвате Otulfi.

Някои пациенти получават лупус-подобни реакции, включително кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром, по време на лечение с устекинумаб. Говорете веднага с Вашия лекар, ако получите червен, надигнат, люещ се обрив, понякога с по-тъмни граници, в изложените на слънце участъци на кожата или ставни болки.

Сърдечен инфаркт и инсулти

Инфаркт и инсулти са наблюдавани в проучване при пациенти с псориазис, лекувани с устекинумаб. Вашият лекар редовно ще проверява рисковите фактори за сърдечно заболяване и инсулт при Вас, за да е сигурно, че те се лекуват по подходящ начин. Незабавно потърсете медицинска помощ, ако получите болка в гърдите, слабост или необичайно усещане от едната страна на тялото, отпуснатост на лицето или говорни или зрителни смущения.

Деца и юноши

Предварително напълнената писалка Otulfi не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст с псориазис или болест на Крон, тъй като не е проучвана в тази възрастова група. Вместо това при деца на възраст 6 години и по-големи и юноши с псориазис трябва да се използва предварително напълнената спринцовка или флаконът. Вместо това при деца с болест на Крон с тегло най-малко 40 kg трябва да се използва разтворът за инфузия, предварително напълненият флакон или спринцовката.

Otulfi не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18-годишна възраст с псориатичен артрит или при деца с болест на Крон с тегло под 40 kg, тъй като не е проучван в тази възрастова група.

Други лекарства, ваксини и Otulfi

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт:

- Ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.
- Ако наскоро Ви е правена или планирате да Ви се прави ваксинация. Докато използвате Otulfi, някои видове ваксини (живи ваксини) не трябва да се прилагат.
- Ако сте получавали Otulfi по време на бременността, трябва да кажете на лекаря на бебето Ви за лечението с Otulfi, преди то да получи каквато и да е ваксина, включително живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза). Живите ваксини не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.

Бременност и кърмене

- Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.
- Не е наблюдаван по-висок риск от вродени дефекти при бебета, изложени на устекинумаб в утробата. Данните от употребата на устекинумаб при бременни жени обаче са ограничени. Поради това е за предпочитане да се избягва употребата на Otulfi по време на бременност.
- Ако сте жена с детероден потенциал, желателно е да не забременявате и да използвате подходящ противозачатъчен метод, когато използвате Otulfi и поне 15 седмици след последното прилагане на Otulfi.

- Устекинумаб може да премине през плацентата в нероденото бебе. Ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, бебето Ви може да има по-висок риск от инфекция.
- Важно е да кажете на лекарите на Вашето бебе и други медицински специалисти, ако сте получавали Otulfi по време на бременността си, преди бебето да получи каквато и да е ваксина. Живи ваксини, като БЦЖ ваксина (използвана за предпазване от туберкулоза) не се препоръчват за Вашето бебе през първите дванадесет месеца след раждането, ако сте получавали Otulfi по време на бременността, освен ако лекарят на Вашето бебе не препоръча друго.
- Устекинумаб може да премине в кърмата в много малки количества. Посъветвайте се с Вашия лекар, ако кърмите или ако планирате да кърмите. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да кърмите или да използвате Otulfi - не правете и двете.

Шофиране и работа с машини

Otulfi не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Otulfi съдържа полисорбат 80 (E 433)

Това лекарство съдържа 0,04 mg полисорбат 80 във всяка предварително напълнена писалка от 1 ml, които са еквивалентни на 0,04 mg/ml. Полисорбатите могат да причинят алергични реакции. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате установени алергии.

3. Как да използвате Otulfi

Otulfi е предназначен за употреба под ръководството и контрола на лекар с опит в лечението на заболявания, за които е показан Otulfi.

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар. Посъветвайте се с Вашия лекар за това, кога ще Ви се поставят инжекциите и кога ще са следващите контролни прегледи.

Какво количество Otulfi се прилага

Вашият лекар ще реши какво количество Otulfi трябва да получите и за какъв период от време.

Възрастни на 18 години или по-големи

Псориазис или псориаатичен артрит

- Препоръчителната начална доза е 45 mg Otulfi. Пациенти с тегло над 100 килограма (kg) може да започнат с доза 90 mg вместо 45 mg.
- След началната доза, следващата Ви доза ще бъде 4 седмици по-късно и след това на всеки 12 седмици. Следващите дози обикновено са същите, като началната доза.

Болест на Крон

- По време на лечението Вашият лекар ще Ви приложи първата доза от приблизително 6 mg/kg Otulfi чрез капково вливане във вена на ръката (интравенозна инфузия). След началната доза, ще получите следващата доза 90 mg Otulfi след 8 седмици, след това през 12 седмици чрез инжекция под кожата (подкожно).
- При някои пациенти, след първата подкожна инжекция, 90 mg Otulfi може да се прилага през 8 седмици. Вашият лекар ще реши кога трябва да получите следващата си доза.

Как се прилага Otulfi

- Otulfi се прилага като инжекция под кожата (подкожно). В началото на Вашето лечение, Otulfi може да се инжектира от лекар или медицинска сестра.
- Вие и Вашият лекар, обаче може да решите, че Вие сами може да си инжектирате Otulfi. В такъв случай ще преминете обучение как да си

инжектирате Otulfi самостоятелно.

- За указания как да инжектирате Otulfi вижте „Указания за употреба” в края на тази листовка.

Говорете с Вашия лекар, ако имате въпроси относно това как сами да поставяте инжекцията.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Otulfi

Ако сте използвали или са Ви приложили повече от необходимата доза Otulfi, незабавно се посъветвайте с лекар или фармацевт. Винаги носете с Вас картонената опаковка на лекарството, дори и да е празна.

Ако сте пропуснали да използвате Otulfi

Ако сте пропуснали доза, свържете се с Вашия лекар или фармацевт. Не прилагайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Otulfi

Не е опасно да спрете употребата на Otulfi. Ако обаче я спрете, Вашите симптоми може да се възобновят. Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Някои пациенти може да имат сериозни нежелани реакции, при които да се налага спешно лечение.

Алергични реакции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете на Вашия лекар или незабавно потърсете спешна медицинска помощ, ако забележите някой от следните признаци.

- Сериозните алергични реакции („анафилаксия”) са редки при хора, приемащи устекинумаб (може да засегнат до 1 на 1000 души). Признаците включват:
 - затруднено дишане или преглъщане
 - ниско кръвно налягане, което може да причини замаяност или световъртеж
 - подуване на лицето, устните, устата или гърлото.
- Честите признаци на алергична реакция включват кожен обрив и уртикария (може да засегнат до 1 на 100 души).

В редки случаи се съобщават алергични белодробни реакции и белодробно възпаление при пациенти, които получават устекинумаб. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако получите симптоми като кашлица, задух и висока температура.

Ако получите сериозна алергична реакция, Вашият лекар може да реши, че Вие не трябва да употребявате Otulfi отново.

Инфекции – може да изискват спешно лечение. Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните признаци.

- инфекции на носа или гърлото и простудата са чести (може да засегнат до 1 на 10 души)
- инфекции на долните дихателни пътища (гърдни инфекции) са нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)
- възпалението на подкожната тъкан (целулит) е нечесто (може да засегне до 1 на 100 души)
- херпес зостер (вид болезнен обрив с мехури) е нечест (може да засегне до 1 на 100 души)

Otulfi може да намали способността Ви да се борите с инфекции. Някои инфекции може да станат сериозни и може да включват инфекции, причинени от вируси, гъбички, бактерии

(включително туберкулоза) или паразити, включително инфекции, които възникват предимно при хора с отслабена имунна система (опортюнистични инфекции). При пациенти, получаващи устекинумаб, се съобщават опортюнистични инфекции на мозъка (енцефалит, менингит), белите дробове и очите.

Докато употребявате Otulfi, трябва да следите за признаци на инфекция. Те включват:

- висока температура, грипозни симптоми, нощно потене, загуба на тегло
- умора или задух, упорита кашлица
- топла, зачервена и болезнена кожа или болезнен кожен обрив с мехури
- парене при уриниране
- диария
- зрително смущение или загуба на зрение
- главоболие, скованост на врата, чувствителност към светлина, гадене или обърканост.

Трябва да кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от тези признаци на инфекция. Те могат да бъдат признаци на инфекции като гръдни инфекции, кожни инфекции, херпес зостер или опортюнистични инфекции, които могат да доведат до сериозни усложнения. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате някаква упорита или повтаряща се инфекция. Вашият лекар може да реши, че не трябва да употребявате Otulfi, докато инфекцията не бъде излекувана. Трябва да кажете на Вашия лекар и ако имате отворени рани или наранявания, тъй като може да се инфектират.

Лющене на кожата – интензивното зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото може да са симптоми на еритродермичен псориазис или ексфолиативен дерматит, които са сериозни кожни заболявания. Ако забележите някой от тези признаци, трябва да кажете веднага на Вашия лекар.

Други нежелани реакции

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- диария
- гадене
- повръщане
- умора
- замаяност
- главоболие
- сърбеж (пруритус)
- болка в гърба, мускулите или ставите
- възпалено гърло
- зачервяване и болка на мястото на инжектиране
- инфекция на синусите

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- инфекции на зъбите
- вагинална инфекция, причинена от гъбички
- депресия
- запушен нос или хрема
- кървене, посиняване, втвърдяване, подуване и сърбеж на мястото на инжектиране
- усещане за слабост
- спадане на клепача и изкривяване на мускулите на едната половина на лицето („лицева парализа” или „парализа на Бел”), която обикновено е временна
- промяна на псориазиса със зачервяване и нови малки, жълти или бели мехури по кожата, понякога придружени с температура (пустулозен псориазис)
- белене на кожата (ексфолиация на кожата)
- акне

Редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Зачервяване и лющене на кожата на по-голяма площ по тялото, които може да сърбят или да са болезнени (ексфолиативен дерматит). Подобни симптоми понякога се развиват като естествена промяна на вида на симптомите на псориазис (еритродермичен псориазис)
- Възпаление на малките кръвоносни съдове, което може да доведе до кожен обрив с малки червени или лилави подутини, температура или болка в ставите (васкулит).

Много редки нежелани лекарствени реакции (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Образуване на мехури по кожата, която може да бъде зачервена, сърбяща и болезнена (булозен пемфигOID)
- кожен лупус еритематодес и лупус-подобен синдром (червен, надигнат, лющещ се обрив в изложените на слънце участъци на кожата, който може да е придружен от болки в ставите).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Otulfi

- Да се съхранява на място, недостъпно за деца.
- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява.
- Съхранявайте предварително напълнената писалка в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
- Ако е необходимо, отделните предварително напълнени писалки Otulfi може също да се съхраняват при стайна температура до 30 °C еднократно за максимален период до 30 дни в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина. Запишете датата, на която предварително напълнената писалка е извадена за първи път от хладилника на обозначените на външната картонена опаковка места. По всяко време преди края на този период продуктът може да се постави обратно в хладилника и да се съхранява там до изтичане на срока на годност. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не я използвате в рамките на 30 дни при съхранение на стайна температура или преди изтичане на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.
- Не разклащайте предварително напълнените писалки Otulfi. Продължителното енергично разклащане може да повреди лекарството.

Не използвайте това лекарство:

- след срока на годност, отбелязан върху етикета и картонената опаковка след „EXP“/„Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец;
- ако течността е с променен цвят, мътна или в нея се забелязват плуващи чужди частици (вижте точка 6 „Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката“);
- ако знаете или смятате, че може да е била изложена на екстремни температури (като инцидентно замръзване или загряване);
- ако продуктът е бил енергично разклатен.

Otulfi е само за еднократна употреба. Неизползваният продукт, останал в писалката, трябва да се изхвърли. Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Otulfi

- Активно вещество: устекинумаб. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml.
- Други съставки: L-хистидин, полисорбат 80 (E433), захароза, вода за инжекции и хлороводородна киселина (за корекция на pH).

Как изглежда Otulfi и какво съдържа опаковката

Otulfi е бистър, безцветен до бледожълто-кафяв инжекционен разтвор. Доставя се в картонена опаковка, съдържаща една стъклена предварително напълнена писалка от 1 ml с единична доза. Всяка предварително напълнена писалка съдържа 90 mg устекинумаб в 1 ml инжекционен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба

Fresenius Kabi Deutschland GmbH

Else-Kroener-Strasse 1

61352 Bad Homburg v.d.Hoehe

Германия

Производител

Fresenius Kabi Austria GmbH

Hafnerstraße 36

8055 Graz

Австрия

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба

OTULFI

(устекинумаб (ustekinumab))

90 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

Тези Указания за употреба съдържат информация как да инжектирате OTULFI с помощта на предварително напълнена еднородова писалка 90 mg/1 mL (предварително напълнена писалка OTULFI).

Прочетете и следвайте указанията за употреба, които са приложени към Вашата предварително напълнена писалка OTULFI, преди да започнете да я използвате и всеки път, когато получите нова. Възможно е да има нова информация. Тази информация не замества разговора с Вашия лекар или фармацевт относно Вашето заболяване или лечение.

Ако имате някакви въпроси относно употребата на предварително напълнената писалка OTULFI, моля, обадете се на Вашия лекар или фармацевт.

Важна информация , която трябва да знаете преди инжектиране на OTULFI

- Прочетете листовката, която е приложена към вашата предварително напълнена писалка OTULFI, за важна информация, която трябва да знаете, преди да я използвате.
- **Само за подкожна инжекция** (инжектиране директно под кожата).
- Ако Вашият лекар реши, че Вие или човек, който се грижи за Вас, можете да поставяте инжекцията OTULFI у дома, трябва да получите обучение за правилния начин за приготвяне и инжектиране на OTULFI. **Не** се опитвайте да си инжектирате OTULFI сами, докато Вашият лекар или медицинска сестра не Ви покажат правилния начин за поставяне на инжекциите.
- **Не** използвайте повторно предварително напълнената писалка OTULFI. Предварително напълнената писалка OTULFI е само за еднократна употреба.
- **Не** споделяйте предварително напълнената си писалка OTULFI с друг човек. Може да предадете инфекция на друг човек или да се заразите от него.
- **Не** отстранявайте прозрачната капачка от предварително напълнената писалка OTULFI, докато не сте готови да инжектирате OTULFI.
- **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако показва признаци на повреда или ако е била изпускана.
- **Не** се опитвайте да разглобявате предварително напълнената писалка OTULFI по никакъв начин.

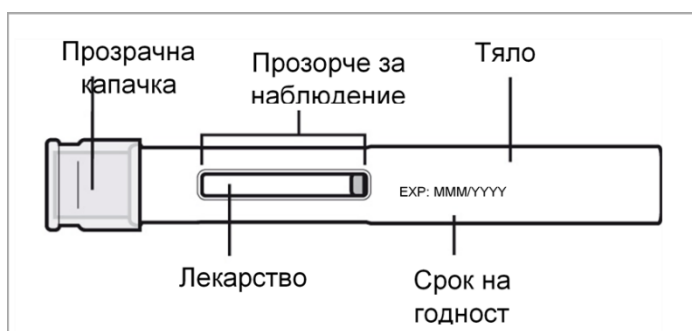
Съхранение на предварително напълнените писалки OTULFI

- Съхранявайте предварително напълнените писалки OTULFI в хладилник при температура между 2°C и 8°C.
- Съхранявайте неизползваните предварително напълнени писалки OTULFI в оригиналната картонена опаковка, за да се предпазят от светлина.
- **Не** замразявайте предварително напълнената писалка OTULFI. **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била замразена.

- **Не** излагайте предварително напълнената писалка OTULFI на топлина или пряка слънчева светлина.
- **Не** разклащайте предварително напълнената писалка OTULFI.
 - Продължителното енергично разклащане може да наруши качеството на лекарството.
 - **Не** използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била разклатена.
- Предварително напълнената писалка OTULFI може да се съхранява при стайна температура до 30°C в оригиналната картонена опаковка до 30 дни.
 - **Не използвайте** предварително напълнената писалка OTULFI, ако е била извън хладилник повече от 30 дни.
 - По всяко време преди края на този период предварително напълнената писалка OTULFI може да се постави обратно в хладилника и да се съхранява там до изтичане на срока на годност. Изхвърлете предварително напълнената писалка, ако не е била използвана в рамките на максималния период от 30 дни съхранение при стайна температура или преди изтичане на срока на годност, което от двете настъпи по-рано.
- Когато пътувате със самолет, винаги съхранявайте предварително напълнената писалка OTULFI в ръчния си багаж, тъй като багажното отделение на самолета може да бъде много студено и OTULFI може да замръзне.

Вашата предварително напълнена писалка OTULFI

Преди употреба



След употреба



Стъпка 1 Подготовка за инжекцията

- Изберете чиста, равна повърхност, като маса или плот, на добре осветено място.
- Съберете следните материали (не са включени) (вижте **Фигура А**):
 - стерилен памучен тампон или марля
 - тампон, напоен с алкохол
 - контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте **стъпка 8**)



Фигура А

- Извадете картонената опаковка, съдържаща предварително напълнената писалка OTULFI, от хладилника.

- Проверете картонената опаковка, за да се уверите, че това е лекарството и дозата, които са Ви предписани.
- Проверете срока на годност (Годен до:) върху картонената опаковка, за да се уверите, че датата не е изтекла (вижте **Фигура Б**).
- Проверете картонената опаковка за евентуални повреди.



Фигура Б

Не използвайте предварително напълнената писалка OTULFI, ако изглежда, че картонената опаковка е била отваряна.

- Оставете картонената опаковка върху избраната повърхност за 45 минути преди употреба, за да може лекарството в предварително напълнената писалка OTULFI да достигне стайна температура (вижте **Фигура В**).



Фигура В

Не затопляйте предварително напълнената писалка OTULFI по никакъв друг начин, например в микровълнова фурна, гореща вода или пряка слънчева светлина.

- Извадете предварително напълнената писалка OTULFI от картонената опаковка.

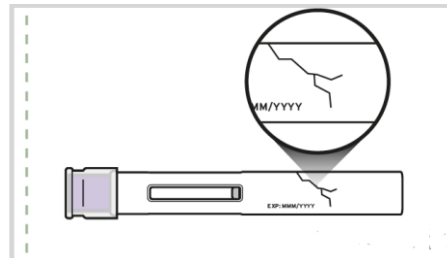
Не отстранявайте прозрачната капачка от предварително напълнената писалка OTULFI, докато

не сте готови да инжектирате, за да избегнете нараняване.

Стъпка 2 **Проверете предварително напълнената писалка OTULFI**

- Проверете предварително напълнената писалка OTULFI, за да се уверите, че не е напукана или повредена (вижте **Фигура Г** .

Не използвайте, ако предварително напълнената писалка OTULFI показва признаци на повреда или ако е била изпускана.



Фигура Г

- Проверете етикета на предварително напълнената писалка OTULFI, за да се уверите, че:
 - Името на предварително напълнената писалка е OTULFI.
 - Дозата върху предварително напълнената писалка OTULFI е тази, която Ви е предписана.
 - Срокът на годност (Годен до:) на предварително напълнената писалка OTULFI не е изтекъл (вижте **Фигура Д**)

Не използвайте предварително напълнената писалка, ако името на етикета не е OTULFI, дозата не е тази, която Ви е предписана, или срокът на годност, посочен на етикета, е изтекъл.

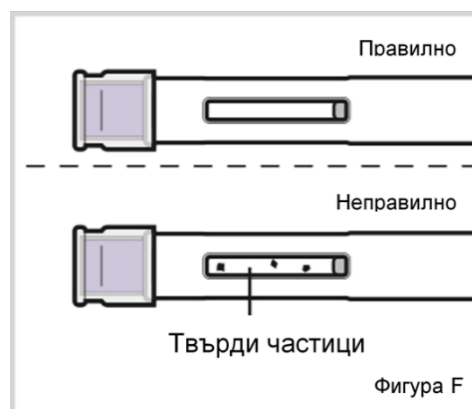


Фигура Д

- Погледнете лекарството през прозорчето за наблюдение. Уверете се, че е бистро и безцветно до бледожълто-кафяв, и не съдържа частици (вижте **Фигура Е**).

Забележка: Въздушните мехурчета в лекарството са нормални.

Не инжектирайте OTULFI, ако лекарството е замръзнало, мътно, с променен цвят или има бучки или частици в него, тъй като употребата му може да не е безопасна. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт за указания.



Фигура Е

Стъпка 3 Измийте ръцете си

- Измийте добре ръцете си със сапун и вода, след което ги подсушете с чиста кърпа (вижте **Фигура Ж**).



Фигура Ж

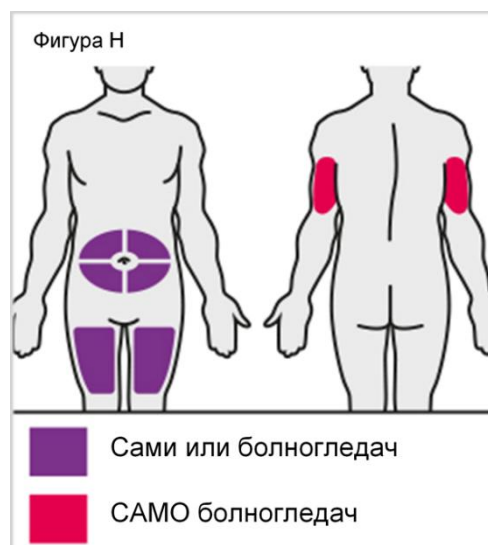
Стъпка 4 Изберете мястото на инжектиране

- Ако си поставяте инжекцията сами, можете да използвате:
 - Предната страна на горната част на бедрото.
 - Коремът, с изключение на зоната до 5 cm около пъпа.
 - Ако инжекцията се поставя от болногледач, той може да използва и външната страна на горната част на ръката (вижте **Фигура З**).

Забележка: Сменяйте мястото на инжектиране (например другия крак, другата страна на корема и др.) за всяка инжекция.

Не инжектирайте в кожа, която е болезнена (чувствителна), насинена, зачервена или втвърдена.

Не инжектирайте през дрехи.



Фигура З

Стъпка 5 Почистете мястото на инжектиране

- Избършете кожата, където искате да инжектирате, с тампон, напоен със спирт, за да я почистите (вижте **Фигура И**). Оставете кожата да изсъхне.

Не духайте върху мястото и не го докосвайте след почистване.



Фигура И

Стъпка 6 Сложете си инжекцията

6

Когато сте готови да инжектирате, хванете предварително напълнената писалка OTULFI в ръката си така, че да можете ясно да виждате прозорчето за наблюдение.

С другата си ръка издърпайте здраво прозрачната капачка право напред, без да я усуквате (вижте **Фигура Й**).

Забележка: Няколко капки лекарство може да излязат от иглата, това е нормално.

Забележка: Използвайте предварително напълнената писалка OTULFI **в рамките на 3 минути** след отстраняване на прозрачната капачка, за да се избегне замърсяване.

Никога не се опитвайте да поставите обратно прозрачната капачка на предварително напълнената писалка OTULFI по всяко време, дори в края на инжекцията.

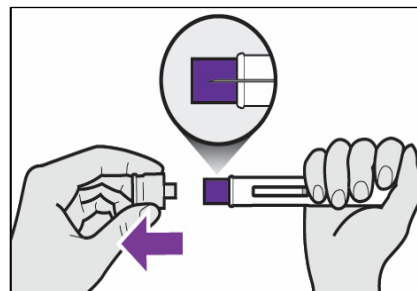
Не докосвайте предпазителя на иглата (лилавата част, разположена на върха на предварително напълнената писалка OTULFI), тъй като това може да причини случайно убождане с иглата.

- Изхвърлете прозрачната капачка в контейнер за изхвърляне на остри предмети (вижте **стъпка 8**).

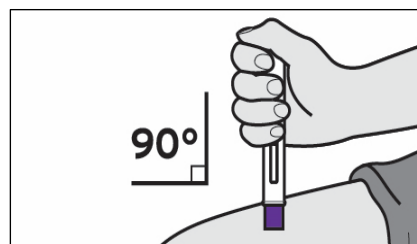
Прочетете всички останали инструкции в стъпка 6, преди да започнете инжектирането, за да сте сигурни, че сте приложили цялата доза.

- Поставете лилавия предпазител на иглата на предварително напълнената писалка OTULFI директно върху кожата си под ъгъл от 90 градуса. Уверете се, че виждате прозорчето за наблюдение (вижте **Фигура К**).

Забележка: За да сте сигурни, че инжектирате под кожата (в мастната тъкан), не наклоняйте предварително напълнената писалка OTULFI.



Фигура Й



Фигура К

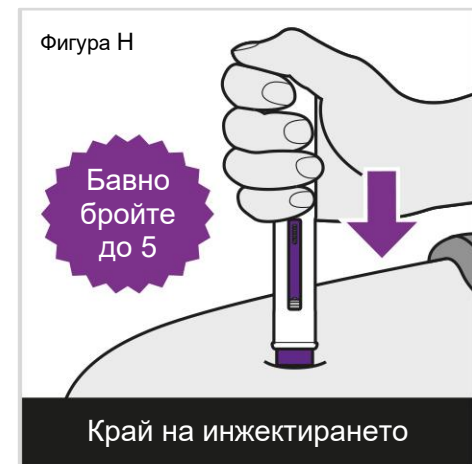
- С едно движение натиснете и задръжте здраво предварително напълнената писалка OTULFI върху кожата си, докато чуete **първо щракване** . Това означава, че инжектирането е започнало (вижте **Фигура Л**).
- Погледнете през прозорчето за наблюдение, за да се уверите, че лилавият индикатор се движи по време на инжектирането.



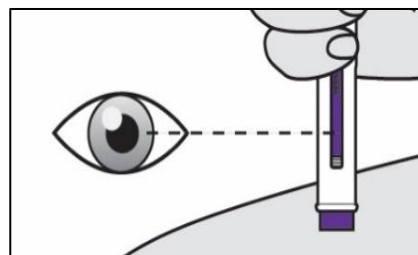
- Продължете да натискате предварително напълнената писалка OTULFI надолу върху мястото на инжектиране и чуete **второ щракване** , което означава, че инжектирането е почти завършено. Това може да отнеме между **5 и 30 секунди** (вижте **Фигура М**).

Не повдигайте предварително напълнената писалка OTULFI от кожата, когато чуete второто щракване, тъй като лекарството може да не е инжектирано напълно.

- След като чуete второто щракване, Продължете да държите предварително напълнената писалка OTULFI на място и **бавно бройте до 5** (вижте **Фигура Н**).



- Докато държите предварително напълнената писалка OTULFI на място, проверете дали лилавият индикатор е изпълнил прозорчето за наблюдение и е спрял да се движи (вижте **Фигура О**).



Фигура О

Не се опитвайте да повторите инжекцията с нова предварително напълнена писалка OTULFI, ако лилавият индикатор не е слязъл напълно по време на инжектирането или смятате, че не сте получили цялата инжекция. Обадете се на Вашия лекар или фармацевт, ако това се случи.

Стъпка 7 Отстранете предварително напълнената писалка OTULFI от кожата си

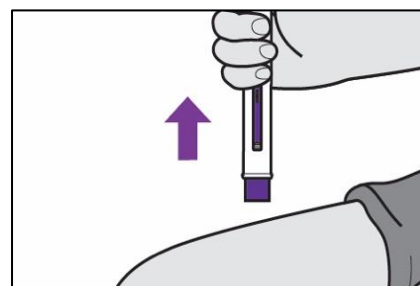
- След като инжекцията е завършена, повдигнете предварително напълнената писалка OTULFI директно от кожата си (вижте **Фигура П**).

Забележка: Лилавият предпазител на иглата ще се плъзне надолу и ще я покрие.

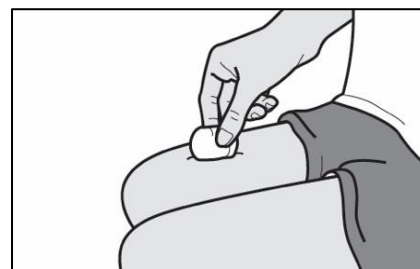
Не поставяйте прозрачната капачка обратно на предварително напълнената писалка OTULFI.

- Ако видите кръв на мястото на инжектиране, притиснете марля или памучен тампон върху кожата, докато кръвенето спре (вижте **Фигура Р**).

Не търкайте мястото на инжектиране.



Фигура П



Фигура Р

- Изхвърлете използваната предварително напълнена писалка OTULFI, както е описано в **стъпка 8** и **Фигура С**.

Стъпка 8 Изхвърляне на Вашата предварително напълнена писалка OTULFI

Използваната писалка OTULFI и прозрачната капачка трябва да се поставят в непробиваем контейнер, като контейнер за изхвърляне на остри предмети, веднага след употреба (вижте **Фигура С**).

Не поставяйте прозрачната капачка обратно на предварително напълнената писалка OTULFI.

Не изхвърляйте предварително напълнената си писалка OTULFI в контейнера за битови отпадъци.

Всеки неизползван лекарствен продукт или отпадъчни материали, както и контейнерът за изхвърляне на остри предмети, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Антисептичните кърпички и други консумативи могат да се изхвърлят в боклука.

Винаги дръжте контейнера за изхвърляне на остри предмети далеч от деца.

Съхранявайте предварително напълнената писалка OTULFI и всички лекарства на място, недостъпно за деца.



Фигура С