

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg ουστεκινουμάμης σε 26 ml (5 mg/ml).

Η ουστεκινουμάμη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο και συντίθεται σε pH $6,0 \pm 0,3$. Η οσμωμοριακότητα του διαλύματος είναι 290 ± 30 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Νόσος του Crohn

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Eksunbi πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρών, έμπειρων στη διάγνωση και τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας. Το Eksunbi πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για την ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Δοσολογία

Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα

Η θεραπεία με Eksunbi πρέπει να ξεκινά με μία εφάπαξ ενδοφλέβια δόση βάσει του σωματικού βάρους. Το διάλυμα προς έγχυση πρέπει να περιλαμβάνει τον αριθμό φιαλιδίων του Eksunbi 130 mg όπως καθορίζεται στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 6.6 για την προετοιμασία).

Πίνακας 1: Αρχική ενδοφλέβια δόση του Eksunbi

Σωματικό βάρος ασθενούς κατά τη χορήγηση της δόσης	Συνιστώμενη δόση^a	Αριθμός φιαλιδίων 130 mg Eksunbi
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg έως ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Περίπου 6 mg/kg

Η πρώτη υποδόρια δόση πρέπει να χορηγείται την εβδομάδα 8 μετά την ενδοφλέβια δόση. Για τη δοσολογία του επακόλουθου υποδόριου δοσολογικού σχήματος, βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του Eksunbi ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης για τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Eksunbi 130 mg προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση μόνο. Θα πρέπει να χορηγείται σε διάστημα τουλάχιστον μίας ώρας. Για οδηγίες αραιώσης του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Η ουστεκινουμάμπη μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες και σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ψωρίαση, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της επανενεργοποίησης της φυματίωσης, άλλων ευκαιριακών βακτηριακών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια, της μηνιγγίτιδας από λιστέρια, της πνευμονίας από λεγιονέλλα και της νοκαρδίας), ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων, ευκαιριακών ιογενών λοιμώξεων

(συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλίτιδας που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2), και παρασιτικών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής τοξοπλάσμωσης) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.

Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.3).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Η ουστεκινουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση της ουστεκινουμάμπης. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης της ουστεκινουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μία επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Θα πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η ουστεκινουμάμπη δεν θα πρέπει να χορηγηθεί μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

Κακοήθειες

Τα ανοσοκατασταλτικά όπως η ουστεκινουμάμπη αυξάνουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη στα πλαίσια κλινικών μελετών και σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ψωρίαση ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος κακοήθειας μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ψωρίαση που έχουν λάβει θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη της ουστεκινουμάμπης. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση της ουστεκινουμάμπης στους ασθενείς αυτούς.

Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό φωτοθεραπείας (PUVA), θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Συστηματικές

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση της ουστεκινουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση έχουν παρατηρηθεί σε κλινικές δοκιμές (βλ. παράγραφο 4.8). Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων στην έγχυση, έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος. Σε περίπτωση που παρατηρηθεί σοβαρή ή απειλητική για τη ζωή αντίδραση, θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία και η ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται.

Αναπνευστικές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμώδους οργανωτικής πνευμονίας κατά τη χρήση της ουστεκινουμάμπης μετά τη χορήγηση άδειας

κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλάμβαναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθήσεις μετά από μία έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκβάσεις περιλάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφέρθηκε μετά τη διακοπή της ουστεκινουμάμπης και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε την ουστεκινουμάμπη και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ψωρίαση που εκτέθηκαν στην ουστεκινουμάμπη σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία. Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη.

Εμβολιασμοί

Συνιστάται να μη συγχωρηγούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βακίλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με την ουστεκινουμάμπη. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με την ουστεκινουμάμπη πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να συμβουλευονται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομητρικά (*in utero*) στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή μέχρις ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια.

Η μακροχρόνια θεραπεία με ουστεκινουμάμπη δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο (βλ. παράγραφο 5.1).

Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και της ουστεκινουμάμπης ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανοσοθεραπεία

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν η ουστεκινουμάμπη μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία.

Σοβαρές δερματοπάθειες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με

ουστεκινουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση, με συμπτώματα που ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα, στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Η ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο.

Καταστάσεις που σχετίζονται με τον λύκο

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καταστάσεων που σχετίζονται με τον λύκο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού ερυθρηματώδους λύκου και του συνδρόμου προσομοιάζον με λύκο. Εάν εμφανιστούν βλάβες, ειδικά σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο ή εάν συνοδεύονται από αρθραλγία, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει αμέσως ιατρική βοήθεια. Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση μιας κατάστασης που σχετίζεται με τον λύκο, η ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν ουστεκινουμάμπη, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους.

Περιεχόμενο σε νάτριο

Η ουστεκινουμάμπη περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου». Ωστόσο, η ουστεκινουμάμπη αραιώνεται με διάλυμα προς έγχυση χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%). Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη πρόσληψη νατρίου (βλ. παράγραφο 6.6).

Πολυσορβικό 80

Η ουστεκινουμάμπη περιέχει 10,4 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε μονάδα δόσης που ισοδυναμούν με 0,40 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με την ουστεκινουμάμπη.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν ενδομητρικά (*in utero*) στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή έως ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού των μελετών φάσης 3, διερευνήθηκε η επίδραση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων ταυτόχρονα φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένων της παρακεταμόλης, της ιβουπροφαίνης, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της μεθορμίνης, της ατορβαστατίνης, της λεβοθυροξίνης) στη φαρμακοκινητική της ουστεκινουμάμπης. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αλληλεπίδρασης με αυτά τα ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η βάση για την ανάλυση αυτή ήταν ότι τουλάχιστον 100 ασθενείς (> 5% του μελετούμενου πληθυσμού) έλαβαν θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για τουλάχιστον το 90% της περιόδου μελέτης. Η φαρμακοκινητική της ουστεκινουμάμπης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση MTX, ΜΣΑΦ, 6-μερκαπτοπουρίνης, αζαθειοπρίνης και από στόματος κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, ή από την προηγούμενη έκθεση σε παράγοντες αντι-TNFα, σε ασθενείς με ψωριασική

αρθρίτιδα ή νόσο του Crohn ή από την προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες (δηλ., παράγοντες αντι-TNFα ή/και βεδολιζουμάμπη) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης *in vitro* και μίας μελέτης φάσης 1 σε συμμετέχοντες με ενεργή νόσο του Crohn δεν υποδεικνύουν την ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποστρώματα του CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεδομένα που συλλέχθηκαν προοπτικά από σχετικά περιορισμένο αριθμό κυήσεων μετά από έκθεση στην ουστεκινουμάμπη με γνωστά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 450 κυήσεων που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μείζονων συγγενών δυσπλασιών στο νεογνό.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην κύηση, στην πρώιμη εμβρυακή/όψιμη εμβρυακή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Ωστόσο, η διαθέσιμη κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης κατά την κύηση.

Η ουστεκινουμάμπη διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η κλινική επίπτωση αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή, ωστόσο ο κίνδυνος λοίμωξης για βρέφη τα οποία εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη ενδέχεται να είναι αυξημένος μετά τη γέννηση. Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή μέχρις ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η ουστεκινουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό αν η ουστεκινουμάμπη απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποση. Λόγω του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την ουστεκινουμάμπη σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με την ουστεκινουμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της ουστεκινουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες με την ουστεκινουμάμπη ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για την ουστεκινουμάμπη είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.4). Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενηλίκων στο ustekinumab σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.710 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 826 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα). Αυτά περιλαμβάνουν έκθεση στην ουστεκινουμάμπη στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα για τουλάχιστον 6 μήνες (4.577 ασθενείς) ή για τουλάχιστον 1 έτος (3.648 ασθενείς). 2.194 ασθενείς με ψωρίαση, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα εκτέθηκαν για τουλάχιστον 4 έτη ενώ 1.148 ασθενείς με ψωρίαση ή νόσο του Crohn εκτέθηκαν για τουλάχιστον 5 έτη.

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, αιδοιοκολπική μυκητίαση
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσώπου
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση Σπάνιες: Κυψελιδίτιδα αλλεργική, ηωσινοφιλική πνευμονία Πολύ σπάνιες: Οργανούμενη πνευμονία*

Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολιδώση δέρματος, ακμή Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία Πολύ σπάνιες: Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, δερματικός ερυθρηματώδης λύκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Πόνος σε ράχη, μυαλγία, αρθραλγία Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος στη θέση ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκλήρυνσης, διόγκωσης και κνησμού), εξασθένιση

* Βλ. παράγραφο 4.4, Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 ανθρωπόετη παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 ανθρωπόετη παρακολούθησης) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 15.227 ανθρωπόετη έκθεσης στην ουστεκινουμάμπη σε 6.710 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,2 έτη, 1,7 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 2,3 έτη για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (289 σοβαρές λοιμώξεις σε 15.227 ανθρωπόετη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λάμβαναν αγωγή με ισονιαζίδη δεν ανέπτυξαν φυματίωση.

Κακοήθειες

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η επίπτωση κακοηθειών, εξαιρούμενου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 ανθρωπόετη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (1 ασθενής σε 929 ανθρωπόετη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 ανθρωπόετη παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 ανθρωπόετη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (4 ασθενείς σε 929 ανθρωπόετη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 ανθρωπόετη παρακολούθησης).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν

15.205 ανθρωποέτη έκθεσης στην ουστεκινουμάμπη σε 6.710 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,2 έτη, 1,7 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 2,3 έτη για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 76 ασθενείς σε 15.205 ανθρωποέτη παρακολούθησης (επίπτωση 0,54 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη). Η επίπτωση κακοηθειών που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπωμένο πληθικό επίπτωσης= 0,94 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,73, 1,18], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, μελάνωμα, ορθοκολικός καρκίνος και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,46 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη (69 ασθενείς σε 15.165 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και αντιδράσεις στην έγχυση

Στις μελέτες επαγωγής με ενδοφλέβια χορήγηση για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, δεν αναφέρθηκαν επεισόδια αναφυλαξίας ή άλλες σοβαρές αντιδράσεις στην έγχυση μετά από την εφάπαξ ενδοφλέβια δόση. Σε αυτές τις μελέτες, 2,2% από τους 785 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο και 1,9% από τους 790 ασθενείς που έλαβαν τη συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμπης ανέφεραν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες συνέβησαν στη διάρκεια της έγχυσης ή εντός μίας ώρας από αυτήν. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, συμπεριλαμβανομένων αναφυλακτικών αντιδράσεων στην έγχυση, έχουν αναφερθεί κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια της ουστεκινουμάμπης έχει μελετηθεί σε δύο φάσης 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Η πρώτη μελέτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν ενδοφλεβίως εφάπαξ δόσεις μέχρι 6 mg/kg χωρίς να περιοριστεί η δόση λόγω τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC05.

Το Eksunbi είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η ουστεκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των ανθρώπινων κυτταροκινών ιντερλευκίνη (IL)-12 και IL-23. Η ουστεκινουμάμπη αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των ανθρώπινων IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Η ουστεκινουμάμπη δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1. Συνεπώς, η ουστεκινουμάμπη δεν είναι πιθανό να συνεισφέρει στη μεσολαβούμενη από αντισώματα ή από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με τους υποδοχείς IL-12 και/ή IL-23. Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερείς κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Και οι δύο κυτταροκίνες λαμβάνουν μέρος στις ανοσολογικές λειτουργίες. Η IL-12 διεγείρει τα κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK) και προωθεί τη διαφοροποίηση των CD4⁺ T κυττάρων προς το φαινότυπο των βοηθητικών κυττάρων T 1 (Th1), η IL-23 επάγει την οδό των βοηθητικών κυττάρων T 17 (Th17). Ωστόσο, η μη φυσιολογική ρύθμιση των IL-12 και IL-23 έχει συσχετιστεί με ανοσο-διαμεσολαβούμενες ασθένειες, όπως η ψωρίαση, η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα.

Με τη σύνδεση στην κοινή υποομάδα p40 της IL-12 και της IL-23, η ουστεκινουμάμπη μπορεί να ασκήσει τις κλινικές της επιδράσεις στην ψωρίαση, στην ψωριασική αρθρίτιδα, στη νόσο του Crohn και στην ελκώδη κολίτιδα μέσω της διακοπής των οδών των σχετιζόμενων με τις κυτταροκίνες των Th1 και Th17 κυττάρων, οι οποίες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθολογία αυτών των νοσημάτων.

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn, η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων, στη διάρκεια της φάσης επαγωγής, οι οποίοι στη συνέχεια διατηρήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Η CRP αξιολογήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης επέκτασης και οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια της συντήρησης γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της CRP και της καλπροτεκτίνης κοπράνων κατά την διάρκεια της φάσης επαγωγής, η οποία διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης και της μελέτης επέκτασης έως την εβδομάδα 200.

Ανοσοποίηση

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας επέκτασης της Μελέτης Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2), οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη για τουλάχιστον 3,5 χρόνια παρουσίασαν παρόμοιες αντισωματικές απαντήσεις τόσο στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο όσο και στο εμβόλιο για τον τέτανο όπως η ομάδα ελέγχου ασθενών με ψωρίαση που δεν έλαβε συστηματική θεραπεία. Παρόμοια αναλογία ενηλίκων ασθενών εμφάνισε προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων κατά του πνευμονιόκοκκου και του τετάνου και οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ουστεκινουμάμπη και των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn (βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιλάμβανε δύο μελέτες 8 εβδομάδων ενδοφλέβιας επαγωγής (UNITI-1 και UNITI-2),

ακολουθούμενες από μια μελέτη 44 εβδομάδων υποδόριας τυχαιοποιημένης απόσυρσης συντήρησης (IM-UNITI), που αντιπροσώπευαν 52 εβδομάδες θεραπείας.

Οι μελέτες επαγωγής περιλάμβαναν 1.409 (UNITI-1, n = 769, UNITI-2 n = 640) ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες επαγωγής ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων με κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 100 βαθμούς) την εβδομάδα 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν έως την εβδομάδα 8 και για τις δύο μελέτες. Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, αμινοσαλικυλικών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν και 75% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της συνιστώμενης διαβαθμισμένης (tiered) δόσης των περίπου 6 mg/kg (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), μια σταθερή δόση 130 mg ουστεκινουμάμπης ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-1 είχαν αποτύχει ή είχαν εμφανίσει δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα. Περίπου 48% των ασθενών είχαν αποτύχει με 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα και 52% είχαν αποτύχει με 2 ή 3 προηγούμενες θεραπείες με αντι-TNFα. Σε αυτήν τη μελέτη, 29,1% των ασθενών είχαν ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση (πρωτεϊνόντως μη ανταποκρινόμενοι), 69,4% ανταποκρίθηκαν αλλά έχασαν την ανταπόκριση (δευτερευόντως μη ανταποκρινόμενοι) και 36,4% είχαν δυσανεξία στις θεραπείες με αντι-TNFα.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-2 είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, και είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNFα (68,6%) είτε είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNFα αλλά δεν απέτυχαν (31,4%).

Τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε κλινική ανταπόκριση και ύφεση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 3). Η κλινική ανταπόκριση και η ύφεση ήταν σημαντικές ήδη από την εβδομάδα 3 στους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και συνέχισαν να βελτιώνονται έως την εβδομάδα 8. Σε αυτές τις μελέτες επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη και διατηρήθηκε περισσότερο στην ομάδα της διαβαθμισμένης (tiered) δόσης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη δόση των 130 mg, και συνεπώς η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 3: Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη UNITI-1 και στη μελέτη UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Εικονικό φάρμακο N = 247	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμά μπης N = 249	Εικονικό φάρμακο N = 209	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμά μπης N = 209
Κλινική Ύφεση, εβδομάδα 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Κλινική Ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Κλινική Ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ανταπόκριση 70 Βαθμών, εβδομάδα 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ανταπόκριση 70 Βαθμών, εβδομάδα 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης
Η ανταπόκριση 70 βαθμών ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 70 βαθμούς

* Αποτυχία σε αντι-TNFα

** Αποτυχία στη συμβατική θεραπεία

^α $p < 0,001$

^β $p < 0,01$

Στη μελέτη συντήρησης (IM-UNITI), αξιολογήθηκαν 388 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών την εβδομάδα 8 της επαγωγής με ουστεκινουμάμπη στις μελέτες UNITI-1 και UNITI-2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες, 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης, βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ της ουστεκινουμάμπης ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών διατήρησαν κλινική ύφεση και ανταπόκριση στις ομάδες που έλαβαν ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλ. Πίνακα 4).

Πίνακας 4: Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη IM-UNITI (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο* N = 131 [†]	90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες N = 128 [†]	90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες N = 129 [†]
Κλινική Ύφεση	36%	53% ^α	49% ^β
Κλινική Ανταπόκριση	44%	59% ^β	58% ^β
Κλινική Ύφεση Χωρίς Κορτικοστεροειδές	30%	47% ^α	43% ^γ
Κλινική Ύφεση σε ασθενείς:			
που ήταν σε ύφεση κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης	46% (36/79)	67% (52/78) ^α	56% (44/78)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^γ	57% (41/72)
που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντι-TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^γ	57% (30/53)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

* Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου περιλάμβανε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν ανταπόκριση στην ουστεκινουμάμπη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

[†] Ασθενείς που εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών στην ουστεκινουμάμπη κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης

[‡] Ασθενείς που απέτυχαν με τη συμβατική θεραπεία αλλά όχι με τη θεραπεία με αντι-TNFα

[§] Ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα/δυσανεξία στους αντι-TNFα

^α $p < 0,01$

^β $p < 0,05$

^γ ονομαστικά σημαντικό ($p < 0,05$)

Στη μελέτη IM-UNITI, 29 από τους 129 ασθενείς δεν διατήρησαν την ανταπόκριση στην ουστεκινουμάμπη με τη λήψη θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες και επιτράπηκε η προσαρμογή της δόσης ώστε να λάβουν ουστεκινουμάμπη κάθε 8 εβδομάδες. Απώλεια ανταπόκρισης ορίστηκε ως, βαθμολογία CDAI με βαθμούς ≥ 220 και αύξηση ≥ 100 βαθμών από την βαθμολογία CDAI κατά την έναρξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, κλινική ύφεση επιτεύχθηκε σε 41,4% των ασθενών 16 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης.

Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 8 των μελετών επαγωγής UNITI-1 και UNITI-2 (476 ασθενείς) εισήχθησαν στο μη

τυχαίοποιημένο τμήμα της μελέτης συντήρησης (IM-UNITI) και έλαβαν μια υποδόρια ένεση 90 mg ουστεκινουμάμπης σε αυτό το χρονικό σημείο. Οκτώ εβδομάδες αργότερα, 50,5% των ασθενών πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και συνέχισαν να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες – από αυτούς τους ασθενείς που συνέχισαν τη δόση συντήρησης, η πλειοψηφία διατήρησαν την ανταπόκριση (68,1%) και πέτυχε ύφεση (50,2%) την εβδομάδα 44, σε ποσοστά που ήταν παρόμοια με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη.

Από τους 131 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη, και που τυχαίοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην έναρξη της μελέτης συντήρησης, 51 έχασαν στη συνέχεια την ανταπόκριση και έλαβαν 90 mg ουστεκινουμάμπης υποδορίως κάθε 8 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχασαν την ανταπόκριση και ξαναξεκίνησαν την ουστεκινουμάμπη το έκαναν αυτό εντός 24 εβδομάδων από την έγχυση επαγωγής. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, 70,6% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και 39,2% πέτυχαν κλινική ύφεση 16 εβδομάδες μετά τη λήψη της πρώτης υποδόριας δόσης της ουστεκινουμάμπης.

Στη μελέτη IM-UNITI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη έως την εβδομάδα 44 ήταν κατάλληλοι για να συνεχίσουν τη θεραπεία σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 567 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη στη μελέτη επέκτασης, η κλινική ύφεση και η ανταπόκριση γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252 τόσο στους ασθενείς που είχαν αποτύχει με θεραπείες-TNF όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με συμβατικές θεραπείες.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 5 έτη σε ασθενείς με Νόσο του Crohn.

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου αξιολογήθηκε σε μια υπομελέτη σε 252 ασθενείς που είχαν κατάλληλη ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου στην έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή, σε σχέση με την έναρξη, στην Απλοποιημένη Βαθμολογία Ενδοσκοπικής Βαρύτητας Νόσου για τη νόσο του Crohn (SES-CD), μια σύνθετη βαθμολογία σε 5 ειλο-κολικά τμήματα, που περιλαμβάνει την παρουσία/το μέγεθος ελκών, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που καλύπτεται από έλκη, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που προσβάλλεται από άλλες βλάβες και την παρουσία/τον τύπο στένωσης/στενωμάτων. Την εβδομάδα 8, μετά από μια εφάπαξ δόση επαγωγής, η μεταβολή της βαθμολογίας SES-CD ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης ($n = 155$, μέση μεταβολή = -2,8) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($n = 97$, μέση μεταβολή = -0,7, $p = 0,012$).

Ανταπόκριση συριγγίων

Σε μια υποομάδα ασθενών με παροχετευόμενα συρίγγια στην έναρξη (8,8%, $n = 26$), 12/15 (80%) από τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη πέτυχαν ανταπόκριση των συριγγίων σε διάστημα 44 εβδομάδων (ορίστηκε ως $\geq 50\%$ μείωση του αριθμού των παροχετευόμενων συριγγίων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης επαγωγής), έναντι 5/11 (45,5%) από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και το ερωτηματολόγιο SF-36. Την εβδομάδα 8, οι ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της συνολικής βαθμολογίας IBDQ και της Συνοπτικής Βαθμολογίας της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, καθώς και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36 στη μελέτη UNITI-2, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές γενικά διατηρήθηκαν καλύτερα στους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη στη μελέτη IM-UNITI έως την εβδομάδα 44, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία γενικά διατηρήθηκε στη διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 252.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο

τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, επιμέρους βαθμολογία ενδοσκοπής ≥ 2). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε μία μελέτη επαγωγής με ενδοφλέβια θεραπεία (αναφέρεται ως UNIFI-I) διάρκειας έως 16 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μία διάρκειας 44 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη υποδοριώς χορηγούμενης θεραπείας συντήρησης με απόσυρση (αναφέρεται ως UNIFI-M), αντιπροσωπεύοντας τουλάχιστον 52 εβδομάδες θεραπείας.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που παρουσιάζονται για τις μελέτες UNIFI-I και UNIFI-M βασίστηκαν σε κεντρική αξιολόγηση των ενδοσκοπήσεων.

Στη μελέτη UNIFI-I συμπεριλήφθηκαν 961 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη επαγωγής ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 8. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση είτε της συνιστώμενης διαβαθμισμένης δόσης των 6 mg/kg περίπου (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), είτε μίας σταθερής δόσης 130 mg ουστεκινουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 0.

Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη λήψη δόσεων από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών και αμινοσαλικυλικών και το 90% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία (κορτικοστεροειδή ή ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες) ή σε τουλάχιστον έναν βιολογικό παράγοντα (έναν ανταγωνιστή του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη). Το 49% των ασθενών είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία, αλλά όχι σε βιολογικό παράγοντα (εκ των οποίων το 94% δεν είχαν λάβει θεραπεία με βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν). Το 51% των ασθενών είχαν εμφανίσει αποτυχία ή δυσανεξία σε έναν βιολογικό παράγοντα. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα (εκ των οποίων το 48% ήταν ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία) και το 17% είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 θεραπεία με αντι-TNFα και βεδολιζουμάμπη.

Στη μελέτη UNIFI-I ένα σημαντικό μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση στην ομάδα θεραπείας με ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 8 (Πίνακας 5). Ήδη από την Εβδομάδα 2, την πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη στη μελέτη, και σε κάθε επίσκεψη στη συνέχεια, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ουστεκινουμάμπη δεν είχαν αιμορραγία από το ορθό ή πέτυχαν φυσιολογική συχνότητα κενώσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημαντικές διαφορές στην μερική βαθμολογία Mayo και στη συμπτωματική ύφεση μεταξύ ουστεκινουμάμπης και εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2.

Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της διαβαθμισμένης δόσης (6 mg/kg) σε σύγκριση με την ομάδα της δόσης των 130 mg σε επιλεγμένα καταληκτικά σημεία και, ως εκ τούτου, η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 5: Σύνοψη των κύριων εκβάσεων της αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-I (Εβδομάδα 8)

	Εικονικό φάρμακο N = 319	Συνιστώμενη δόση της ουστεκινουμάμπης ^ε N = 322
Κλινική Ύφεση*	5%	16% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	9% (15/158)	19% (29/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία ^ζ	1% (2/161)	13% (21/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	0% (0/47)	10% (6/58) ^γ
Κλινική Ανταπόκριση^ς	31%	62% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	35% (56/158)	67% (104/156) ^β

Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	28% (13/47)	52% (30/58) ^γ
Βλεννογονική Επούλωση	14%	27% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	21% (33/158)	33% (52/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία	7% (11/161)	21% (35/166) ^β
Συμπτωματική Ύφεση [‡]	23%	45% ^β
Συνδυασμένη Συμπτωματική Ύφεση και Βλεννογονική Επούλωση [‡]	8%	21% ^β

^ε Δόση έγχυσης της ουστεκινουμάμπης χρησιμοποιώντας το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα που αναφέρεται στον Πίνακα 1.

* Ως κλινική ύφεση ορίζεται η βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία > 1 .

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

[‡] Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

[†] Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

[‡] Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

[‡] Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

^α $p < 0,001$

^β Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,001$)

^γ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,05$)

Στη μελέτη UNIFI-M αξιολογήθηκαν 523 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση με εφάπαξ IV χορήγηση ουστεκινουμάμπης στη μελέτη UNIFI-I. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδορίως χορηγούμενο σχήμα συντήρησης με είτε 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες, είτε 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ της ουστεκινουμάμπης ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση και στις δύο ομάδες θεραπείας με ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλ. Πίνακα 6).

Πίνακας 6: Σύνοψη των κύριων μέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-M (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο * N = 175	90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες N = 176	90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες N = 172
Κλινική Ύφεση**	24%	44% ^α	38% ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	31% (27/87)	48% (41/85) ^δ	49% (50/102) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^γ	23% (16/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	15% (4/27)	33% (7/21) ^ε	23% (5/22) ^ε
Διατήρηση της Κλινικής Ανταπόκρισης έως την εβδομάδα 44 ^δ	45%	71% ^α	68% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	51% (44/87)	78% (66/85) ^γ	77% (78/102) ^γ

Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^γ	56% (39/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	41% (11/27)	67% (14/21) ^ε	50% (11/22) ^ε
Βλεννογονική Επούλωση [†]	29%	51% ^α	44% ^β
Διατήρηση της Κλινικής Ύφεσης έως την εβδομάδα 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^γ
Κλινική Ύφεση Χωρίς Κορτικοστεροειδή [€]	23%	42% ^α	38% ^β
Διαρκής Ύφεση ^Ι	35%	57% ^γ	48% ^δ
Συμπτωματική Ύφεση [‡]	45%	68% ^γ	62% ^δ
Συνδυασμένη Συμπτωματική Ύφεση και Βλεννογονική Επούλωση [‡]	28%	48% ^γ	41% ^δ

* Μετά την ανταπόκριση σε IV ουστεκινουμάμπη.

** Ως κλινική ύφεση ορίζεται βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία 1.

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

‡ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

£ Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης έως την Εβδομάδα 44 ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 μεταξύ των ασθενών που είναι σε κλινική ύφεση στην έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

€ Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 44.

Ι Ως διαρκής ύφεση ορίζεται η μερική ύφεση κατά Mayo σε $\geq 80\%$ του συνόλου των επισκέψεων πριν από την Εβδομάδα 44 και η μερική ύφεση κατά Mayo στην τελευταία επίσκεψη (Εβδομάδα 44).

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

‡ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

^α $p < 0,001$

^β $p < 0,05$

^γ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,001$)

^δ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,05$)

^ε Μη στατιστικά σημαντικό

Η ευεργετική επίδραση της ουστεκινουμάμπης στην κλινική ανταπόκριση, την βλεννογονική επούλωση και την κλινική ύφεση παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης τόσο σε ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα, όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτευόντως μη ανταποκριθέντων ασθενών σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα. Ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά τη θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς που είχαν αποτύχει με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και βεδολιζουμάμπη, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε αυτή την υποομάδα ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση σε αυτή την ομάδα κατά τη θεραπεία συντήρησης.

Ανταποκριθέντες σε θεραπεία επαγωγής με ουστεκινουμάμπη την Εβδομάδα 16

Στους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη και δεν εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, χορηγήθηκε ουστεκινουμάμπη στην δόση των 90 mg SC την εβδομάδα 8 (36% των ασθενών). Από αυτούς τους ασθενείς, το 9% εκείνων που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση επαγωγής πέτυχαν κλινική ύφεση και το 58% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 16.

Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία επαγωγής με ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I αλλά εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 16 (157 ασθενείς), εντάχθηκαν στο μη τυχαιοποιημένο μέρος της μελέτης UNIFI-M και συνέχισαν να λαμβάνουν δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η πλειοψηφία (62%) διατήρησαν την ανταπόκριση και το 30% πέτυχαν ύφεση την εβδομάδα 44.

Μελέτη Επέκτασης

Στην UNIFI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 44, ήταν επιλέξιμοι για συνέχιση της θεραπείας σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 400 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κάθε 12 ή 8 εβδομάδες στη μελέτη επέκτασης, η συμπτωματική ύφεση γενικά διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 200 για τους ασθενείς που είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία (αλλά όχι με βιολογική θεραπεία) και για εκείνους που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που απέτυχαν τόσο με αντι-TNF όσο και με βεδολιζουμάμπη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 4 χρόνια θεραπείας με ουστεκινουμάμπη και αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την πλήρη βαθμολογία Mayo την εβδομάδα συντήρησης 200, το 74,2% (69/93) και το 68,3% (41/60) διατήρησαν την βλεννογονική επούλωση και την κλινική ύφεση, αντίστοιχα.

Η ανάλυση ασφάλειας που περιελάμβανε 457 ασθενείς (1289,9 ανθρωποέτη) που παρακολουθήθηκαν έως και 220 εβδομάδες έδειξε ένα προφίλ ασφάλειας μεταξύ της εβδομάδας 44 και 220 που ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε έως την εβδομάδα 44.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 4 έτη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Ενδοσκοπική Ομαλοποίηση

Ως ενδοσκοπική ομαλοποίηση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 και παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I. Την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M αυτή επετεύχθη στο 24% και 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κάθε 12 ή 8 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική και Ιστολογική-Ενδοσκοπική Βλεννογονική Επούλωση

Η ιστολογική επούλωση (οριζόμενη ως διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I και την Εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Την εβδομάδα 8, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση επαγωγής, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης πέτυχαν ιστολογική επούλωση (36%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22%). Την Εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική επούλωση στις ομάδες χορήγησης της ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες (54%) και κάθε 8 εβδομάδες (59%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (33%).

Ένα συνδυαστικό καταληκτικό σημείο ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης, που ορίστηκε ως βλεννογονική επούλωση και ιστολογική επούλωση, αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I και την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη στη συνιστώμενη δόση εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις του καταληκτικού σημείου ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης την εβδομάδα 8 στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης (18%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9%). Την εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση στις ομάδες χορήγησης της ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες (39%) και κάθε 8 εβδομάδες (46%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (24%).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και τα ερωτηματολόγια SF-36 και EuroQoL-5D (EQ-5D).

Την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IBDQ, στο EQ-5D και στη VAS του EQ-5D, στη Συνοπτική Βαθμολογία της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη στη μελέτη UNIFI-M έως την εβδομάδα 44. Η βελτίωση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως αυτή μετρήθηκε από το IBDQ και το SF-36 γενικά διατηρήθηκε κατά την

διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 200.

Οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά περισσότερες βελτιώσεις της παραγωγικότητας στην εργασία, όπως αξιολογήθηκε από τις μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και στη μείωση των δραστηριοτήτων βάσει του ερωτηματολογίου WPAI-GH, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Νοσηλείες και σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (UC) χειρουργικές επεμβάσεις

Έως την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, τα ποσοστά των συμμετεχόντων με σχετιζόμενες με την UC νοσηλείες ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τους συμμετέχοντες στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης χορηγούμενου στη συνιστώμενη δόση (1,6%, 5/322) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,4%, 14/319) και κανένας από τους συμμετέχοντες που έλαβαν ουστεκινουμάμπη στη συνιστώμενη δόση επαγωγής δεν υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με το 0,6% (2/319) των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έως την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερος αριθμός σχετιζόμενων με UC νοσηλείων στους συμμετέχοντες στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης συνδυαστικά (2,0%, 7/348) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7%, 10/175). Αριθμητικά μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης (0,6%, 2/348) υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,7%, 3/175) έως την εβδομάδα 44.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της ουστεκινουμάμπης και τα περισσότερα είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης σχετίζεται με την αυξημένη κάθαρση της ουστεκινουμάμπης στους ασθενείς με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα. Δεν παρατηρήθηκε μείωση στην αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχει προφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης και της εμφάνισης αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ουστεκινουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μετά τη συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής, η διάμεση μέγιστη συγκέντρωση της ουστεκινουμάμπης στον ορό που παρατηρήθηκε 1 ώρα μετά την έγχυση ήταν 126,1 µg/ml σε ασθενείς με νόσο του Crohn και 127,0 µg/ml σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος της κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) έπεται από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 57 έως 83 ml/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής μεταβολική οδός της ουστεκινουμάμπης είναι άγνωστη.

Αποβολή

Η διάμεση συστηματική κάθαρση (CL) έπεται από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 1,99 έως 2,34 ml/ ημέρα/ kg. Η διάμεση ημίσεια ζωή (t_{1/2}) της ουστεκινουμάμπης ήταν κατά προσέγγιση 3 εβδομάδες σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, κυμαινόμενη από 15 έως 32 ημέρες σε όλες τις μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα.

Γραμμικότητα δόσης

Η συστηματική έκθεση της ουστεκινουμάμπης (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά έναν αναλογικό με τη δόση τρόπο έπειτα από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,09 mg/kg έως 4,5 mg/kg.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία.

Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες με ενδοφλέβια ουστεκινουμάμπη σε ηλικιωμένους ή παιδιατρικούς ασθενείς.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η μεταβλητότητα στην κάθαρση της ουστεκινουμάμπης επηρεάστηκε από το σωματικό βάρος, τα επίπεδα λευκωματίνης ορού, το φύλο και την παρουσία αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης, ενώ το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή που επηρέαζε τον όγκο κατανομής. Επιπλέον, στη νόσο του Crohn, η κάθαρση επηρεάστηκε από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την κατάσταση ως προς την αποτυχία TNF ανταγωνιστών και τη φυλή (Ασιατική έναντι μη Ασιατικής). Η επίδραση αυτών των συμμεταβλητών ήταν εντός $\pm 20\%$ της τυπικής τιμής ή της τιμής αναφοράς της αντίστοιχης παραμέτρου PK και, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτές τις συμμεταβλητές. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων δεν είχε σημαντική επίδραση στη διάθεση της ουστεκινουμάμπης.

Ρύθμιση των ενζύμων του CYP450

Οι επιδράσεις της IL-12 ή της IL-23 στη ρύθμιση των ενζύμων του CYP450 αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη *in vitro* στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία έδειξε ότι η IL-12 και/ή η IL-23 σε επίπεδα των 10 ng/ml δεν μετέβαλλαν τις ενζυμικές δραστηριότητες του CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4, βλ. παράγραφο 4.5).

Μία φάσης 1, ανοικτής επισήμανσης, μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, Μελέτη CNT01275CRD1003, διεξήχθη για να αξιολογήσει την επίδραση της ουστεκινουμάμπης στις ενζυμικές δραστηριότητες του κυτοχρώματος P450 μετά από δοσολογία επαγωγής και συντήρησης σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn (n=18). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση της καφεΐνης (υπόστρωμα CYP1A2), της βαρφαρίνης (υπόστρωμα CYP2C9), της ομεπραζόλης (υπόστρωμα CYP2C19), της δεξτρομεθορφάνης (υπόστρωμα CYP2D6) ή της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A) όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ουστεκινουμάμπη στην εγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. τοξικότητα οργάνων) για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένων των αξιολογήσεων φαρμακολογικής ασφάλειας. Σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους *cynomolgus* δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους δείκτες αρσενικής γονιμότητας, ούτε γενετικές ανωμαλίες ή αναπτυξιακή τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους δείκτες θηλυκής γονιμότητας με χρήση ανάλογου αντισώματος των IL-12/23 σε ποντίκια.

Τα επίπεδα δόσεων στις μελέτες σε ζώα ήταν κατά προσέγγιση έως 45 φορές υψηλότερα από την υψηλότερη ισοδύναμη δόση που προορίζεται για χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση και είχαν ως αποτέλεσμα ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό σε πιθήκους που ήταν περισσότερο από 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με την ουστεκινουμάμπη λόγω έλλειψης κατάλληλων μοντέλων ενός αντισώματος χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με τις IL-12/23 p40 των τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη
Μεθειονίνη
Εδετικό δινάτριο
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Υδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα. Το Eksunbi θα πρέπει να αραιώνεται με διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) προς έγχυση. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασκός έγχυσης των 250 ml με 0,45% ενέσιμο χλωριούχο νάτριο, USP. Το Eksunbi δεν πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα στην ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

Πριν από την αραιώση

18 μήνες.
Μην καταψύχετε.

Μετά την αραιώση

Έχει αποδειχθεί η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση για έως 72 ώρες στους 30 °C. Εάν είναι απαραίτητο, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως 1 μήνα και σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για επιπλέον 72 ώρες μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου έγχυσης.

Από μικροβιολογική άποψη, το διάλυμα έγχυσης θα πρέπει να χορηγηθεί αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι και οι συνθήκες διατήρησης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η αραιώση πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

26 ml διαλύματος σε φιαλίδιο των 30 ml από γυαλί τύπου I κλεισμένο με ελαστικό πάμα χλωροβουτυλίου. Το Eksunbi διατίθεται σε συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα στο φιαλίδιο του Eksunbi δεν πρέπει να ανακινείται. Το διάλυμα πρέπει να εξεταστεί οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από την χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιηθεί εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή εάν υπάρχει ξένη αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη.

Αραίωση

Το Eksunbi πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται και να προετοιμάζεται από επαγγελματία υγείας με χρήση άσηπτης τεχνικής.

1. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Eksunbi που απαιτούνται βάσει του βάρους του ασθενούς (βλ. παράγραφο 4.2, Πίνακα 1). Κάθε φιαλίδιο Eksunbi των 26 ml περιέχει 130 mg ουστεκινουμάμπης. Χρησιμοποιείτε μόνο πλήρη φιαλίδια Eksunbi.
2. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και απορρίψτε έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ίσο με τον όγκο του Eksunbi που θα προστεθεί (απορρίψτε 26 ml χλωριούχου νατρίου για κάθε φιαλίδιο Eksunbi που απαιτείται, για 2 φιαλίδια απορρίψτε 52 ml, για 3 φιαλίδια απορρίψτε 78 ml, για 4 φιαλίδια απορρίψτε 104 ml). Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασκός έγχυσης των 250 ml με 0,45% ενέσιμο χλωριούχο νάτριο, USP.
3. Λάβετε 26 ml Eksunbi από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Αναμίξτε απαλά.
4. Ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα πριν από τη χορήγηση. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν παρατηρήσετε εμφανώς αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμό ή ξένα σωματίδια.
5. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας. Μετά την αραίωση, η έγχυση θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί εντός 72 ωρών σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C από την αραίωση στον ασκό έγχυσης. Εάν είναι απαραίτητο, το αραιωμένο διάλυμα έγχυσης μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως 1 μήνα και σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για επιπλέον 72 ώρες μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου έγχυσης.
6. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δέσμευσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
7. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο και τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1858/003

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: HH μήνας EEEE

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ουστεκινουμάμπης σε 0,5 ml.

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ουστεκινουμάμπης σε 1 ml.

Η ουστεκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα έναντι της ιντερλευκίνης (IL)-12/23 που παράγεται σε μια κυτταρική σειρά ωοθηκών κινέζικου κρικητού (CHO) με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα.

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

Ενέσιμο διάλυμα.

Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο και συντίθεται σε pH $6,0 \pm 0,3$. Η ωσμωμοριακότητα του διαλύματος είναι 320 ± 32 mOsm/kg.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Ψωρίαση κατά πλάκας

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες που δεν ανταποκρίθηκαν, ή παρουσιάζουν αντενδείξεις ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες συμπεριλαμβανομένων της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης (MTX) ή της PUVA (ψωραλένιο και υπεριώδης ακτινοβολία Α) (βλ. παράγραφο 5.1).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας ως σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε παιδιά και έφηβους ασθενείς από την ηλικία των 6 ετών και άνω, οι οποίοι δεν ελέγχονται επαρκώς με, ή έχουν δυσανεξία σε άλλες συστηματικές θεραπείες ή φωτοθεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA)

Το Eksunbi, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, ενδείκνυται για τη θεραπεία της ενεργού ψωριασικής αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς όταν η ανταπόκριση σε προηγούμενη θεραπεία με μη-βιολογικό

αντιρευματικό τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (DMARD) υπήρξε ανεπαρκής (βλ. παράγραφο 5.1).

Νόσος του Crohn

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε ανταγωνιστή του TNFα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες.

Ελκώδης κολίτιδα

Το Eksunbi ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα, οι οποίοι εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση, απώλεια ανταπόκρισης ή δυσανεξία στη συμβατική θεραπεία ή σε θεραπεία με βιολογικό παράγοντα ή παρουσιάζουν αντενδείξεις σε αυτές τις θεραπείες (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Eksunbi προορίζεται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη ιατρών, έμπειρων στη διάγνωση και τη θεραπεία καταστάσεων για τις οποίες ενδείκνυται το Eksunbi.

Το Eksunbi είναι διαθέσιμο σε προγεμισμένες σύριγγες των 45 mg και 90 mg για υποδόρια ένεση, και επομένως δεν είναι δυνατή η χορήγηση του σε παιδιατρικούς ασθενείς (βάρους < 60 kg) που χρειάζονται λιγότερο από την πλήρη δόση των 45 mg. Για χορήγηση δόσεων χαμηλότερων από 45 mg, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα προϊόντα ουστεκινουμάμης.

Δοσολογία

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η συνιστώμενη δοσολογία του Eksunbi είναι μια αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg

Για ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg η αρχική δόση είναι 90 mg χορηγούμενη υποδορίως, η οποία ακολουθείται από μία δόση των 90 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Σε αυτούς τους ασθενείς, τα 45 mg έχουν επίσης αποδειχθεί αποτελεσματικά. Ωστόσο, τα 90 mg παρουσίασαν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα (βλ. παράγραφο 5.1, Πίνακα 4).

Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA)

Η συνιστώμενη δοσολογία του Eksunbi είναι μία αρχική δόση των 45 mg χορηγούμενη υποδόρια, ακολουθούμενη από μία δόση των 45 mg μετά από 4 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν 90 mg σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg.

Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν ανταπόκριση σε θεραπεία διάρκειας έως 28 εβδομάδων πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ουστεκινουμάμη δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμης σε παιδιά με ψωρίαση ηλικίας

μικρότερης των 6 ετών ή σε παιδιά με ψωριασική αρθρίτιδα ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί.

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας (ηλικία 6 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση του Eksunbi για τον παιδιατρικό πληθυσμό με σωματικό βάρος άνω των 60 kg φαίνεται παρακάτω (Πίνακας 1). Το Eksunbi πρέπει να χορηγείται στις Εβδομάδες 0 και 4, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμπης για παιδιατρική ψωρίαση

Σωματικό βάρος κατά την χορήγηση της δόσης	Συνιστώμενη δόση
≥ 60-≤ 100 kg*	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Το Eksunbi δεν διατίθεται για ασθενείς που χρήζουν δόσης μικρότερης από την πλήρη δόση των 45mg. Σε περίπτωση που απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα προϊόντα ουστεκινουμάμπης που προσφέρουν αυτή την επιλογή.

Δεν υπάρχει δοσολογική μορφή του Eksunbi που να επιτρέπει τη δοσολόγηση βάσει του σωματικού βάρους για παιδιατρικούς ασθενείς με βάρος κάτω των 60 kg.

Η δοσολογία για τους ασθενείς που ζυγίζουν λιγότερο από 60 kg πρέπει να γίνεται με ακρίβεια με βάση τη σχέση mg/kg χρησιμοποιώντας ένα άλλο προϊόν ουστεκινουμάμπης 45 mg ενέσιμου διαλύματος, σε φιαλίδια που παρέχουν δοσολογία βάσει σωματικού βάρους. Μόνο στους ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερο από 60 kg μπορεί να χορηγηθεί ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα.

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας σε ασθενείς που δεν έχουν δείξει καμία ανταπόκριση έπειτα από 28 εβδομάδες θεραπείας.

Νόσος του Crohn και Ελκώδης Κολίτιδα

Στη θεραπευτική αγωγή, η πρώτη δόση του Eksunbi χορηγείται ενδοφλεβίως. Για τη δοσολογία της ενδοφλέβιας αγωγής, βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Η πρώτη υποδόρια χορήγηση των 90 mg Eksunbi πρέπει να πραγματοποιείται την εβδομάδα 8 μετά την ενδοφλέβια δόση. Μετά από αυτό, συνιστάται χορήγηση κάθε 12 εβδομάδες.

Ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει επαρκή ανταπόκριση στις 8 εβδομάδες μετά την πρώτη υποδόρια δόση, μπορεί να λάβουν μια δεύτερη υποδόρια δόση αυτή τη χρονική στιγμή (βλ. παράγραφο 5.1).

Ασθενείς που χάνουν την ανταπόκριση στην δοσολογία ανά 12 εβδομάδες μπορεί να επωφεληθούν από την αύξηση της συχνότητας της δοσολογίας σε ανά 8 εβδομάδες (βλ. παράγραφο 5.1, παράγραφο 5.2).

Οι ασθενείς μπορεί στη συνέχεια να λαμβάνουν δόση κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες σύμφωνα με την κλινική εκτίμηση (βλ. παράγραφο 5.1).

Θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας στους ασθενείς που δεν εμφανίζουν ενδείξεις οφέλους από τη θεραπεία 16 εβδομάδες μετά την IV δόση επαγωγής ή 16 εβδομάδες μετά την αλλαγή σε ανά 8 εβδομάδες δοσολογία συντήρησης.

Οι ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες και/ή τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνεχιστούν στη διάρκεια της θεραπείας με το Eksunbi. Στους ασθενείς που έχουν ανταποκριθεί στη θεραπεία με Eksunbi, τα κορτικοστεροειδή μπορούν να μειωθούν ή να διακοπούν σύμφωνα με τα πρότυπα φροντίδας.

Στη νόσο του Crohn ή στην Ελκώδη Κολίτιδα, εάν η θεραπεία διακοπεί, η επανέναρξη της θεραπείας

με υποδόρια χορήγηση κάθε 8 εβδομάδες είναι ασφαλής και αποτελεσματική.

Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών)

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλ. παράγραφο 4.4).

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Συνεπώς, δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις σχετικά με τη δοσολογία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης για τη θεραπεία της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας σε παιδιά ηλικίας μικρότερης των 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Eksunbi 45 mg και 90 mg σε προγεμισμένες σύριγγες χορηγείται με υποδόρια ένεση μόνο. Εάν είναι δυνατό, περιοχές του δέρματος που εμφανίζουν ψωρίαση πρέπει να αποφεύγονται ως θέσεις ένεσης.

Μετά από κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική της υποδόριας ένεσης, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους μπορούν να κάνουν την ένεση του Eksunbi εάν το κρίνει σωστό ο θεράπων ιατρός. Ωστόσο, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να διασφαλίσει την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών. Οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να κάνουν την ένεση με τη συνταγογραφούμενη ποσότητα του Eksunbi σύμφωνα με τις οδηγίες που παρέχονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης. Αναλυτικές οδηγίες για τη χορήγηση δίδονται στο φύλλο οδηγιών χρήσης.

Για περαιτέρω οδηγίες σχετικά με την προετοιμασία και τις ιδιαίτερες προφυλάξεις για το χειρισμό, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Κλινικά σημαντική, ενεργή λοίμωξη (π.χ. ενεργή φυματίωση, βλ. παράγραφο 4.4).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Ιχθυλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχθυλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Λοιμώξεις

Η ουστεκινουμάμπη μπορεί δυνητικά να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων και να ενεργοποιήσει εκ νέου λανθάνουσες λοιμώξεις. Σε κλινικές μελέτες και σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ψωρίαση, σοβαρές βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8).

Έχουν αναφερθεί ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων της επανενεργοποίησης της φυματίωσης, άλλων ευκαιριακών βακτηριακών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια, της μηνιγγίτιδας από λιστέρια, της πνευμονίας από λεγιονέλλα και της νοκαρδίας), ευκαιριακών μυκητιασικών λοιμώξεων, ευκαιριακών ιογενών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλίτιδας που προκαλείται από τον ιό του απλού έρπητα τύπου 2), και παρασιτικών λοιμώξεων (συμπεριλαμβανομένης της οφθαλμικής τοξοπλάσμωσης) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.

Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ή με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης (βλ. παράγραφο 4.3).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από φυματίωση. Η ουστεκινουμάμπη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση (βλ. παράγραφο 4.3). Η θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να ξεκινά πριν από τη χορήγηση της ουστεκινουμάμπης. Το ενδεχόμενο θεραπείας κατά της φυματίωσης πρέπει επίσης να εξετάζεται πριν από την έναρξη χορήγησης της ουστεκινουμάμπης σε ασθενείς με ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργού φυματίωσης, για τους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί μια επαρκής προηγούμενη θεραπεία. Ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ενδείξεις και συμπτώματα ενεργού φυματίωσης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της θεραπείας.

Θα πρέπει να γίνει υπόδειξη στους ασθενείς να αναζητήσουν ιατρική συμβουλή εάν εμφανιστούν σημεία ή συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη. Εάν ένας ασθενής αναπτύξει μια σοβαρή λοίμωξη, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά και η ουστεκινουμάμπη δεν θα πρέπει να χορηγηθεί μέχρι να υποχωρήσει η λοίμωξη.

Κακοήθειες

Τα ανοσοκατασταλτικά όπως η ουστεκινουμάμπη αυξάνουν δυνητικά τον κίνδυνο κακοήθειας. Ορισμένοι ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη στα πλαίσια κλινικών μελετών και σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία σε ασθενείς με ψωρίαση ανέπτυξαν δερματικές και μη δερματικές κακοήθειες (βλ. παράγραφο 4.8). Ο κίνδυνος κακοήθειας μπορεί να είναι υψηλότερος σε ασθενείς με ψωρίαση που έχουν λάβει θεραπεία με άλλους βιολογικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους.

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες που να περιλαμβάνουν ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες που να συνεχίζουν τη θεραπεία σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια κατά τη λήψη της ουστεκινουμάμπης. Συνεπώς, θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά η χρήση της ουστεκινουμάμπης στους ασθενείς αυτούς.

Όλοι οι ασθενείς, ιδίως όσοι είναι ηλικίας μεγαλύτερης των 60 ετών, ασθενείς με ιατρικό ιστορικό μακροχρόνιας λήψης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας ή όσοι έχουν ιστορικό PUVA, θα πρέπει να παρακολουθούνται για την εμφάνιση καρκίνου του δέρματος (βλ. παράγραφο 4.8).

Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Συστηματικές

Έχουν αναφερθεί σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, σε μερικές περιπτώσεις αρκετές ημέρες μετά τη θεραπεία. Έχουν εμφανιστεί αναφυλαξία και αγγειοοίδημα. Εάν εμφανιστεί αναφυλαξία ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας, θα πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία και να διακοπεί η χορήγηση της ουστεκινουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.8).

Αναπνευστικές

Έχουν αναφερθεί περιστατικά αλλεργικής κυψελίτιδας, ηωσινοφιλικής πνευμονίας και μη λοιμώδους οργανωτικής πνευμονίας κατά τη χρήση της ουστεκινουμάμπης μετά τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας. Οι κλινικές εκδηλώσεις περιελάμβαναν βήχα, δύσπνοια και διάμεσες διηθήσεις μετά από μία έως τρεις δόσεις. Οι σοβαρές εκβάσεις περιελάμβαναν αναπνευστική ανεπάρκεια και παρατεταμένη νοσηλεία. Βελτίωση αναφέρθηκε μετά τη διακοπή της ουστεκινουμάμπης και επίσης, σε ορισμένες περιπτώσεις, τη χορήγηση κορτικοστεροειδών. Σε περίπτωση που η πιθανότητα λοίμωξης έχει αποκλειστεί και η διάγνωση είναι επιβεβαιωμένη, διακόψτε την ουστεκινουμάμπη και ξεκινήστε κατάλληλη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.8).

Καρδιαγγειακά συμβάματα

Καρδιαγγειακά συμβάματα συμπεριλαμβανομένων εμφράγματος του μυοκαρδίου και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με ψωρίαση που εκτέθηκαν στην ουστεκινουμάμπη σε μία μελέτη παρατήρησης μετά την κυκλοφορία. Οι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη.

Εμβολιασμοί

Συνιστάται να μη συγχωρηγούνται εμβόλια ζώντων ιών ή βακτηρίων (όπως ο Βάκιλλος των Calmette και Guérin (BCG)) με την ουστεκινουμάμπη. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ασθενείς που είχαν πρόσφατα λάβει εμβόλια με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια. Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από ζώντα εμβόλια σε ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη. Πριν από τον εμβολιασμό με ζώντες ιούς ή ζώντα βακτήρια, η θεραπεία με την ουστεκινουμάμπη πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση και μπορεί να ξαναρχίσει τουλάχιστον 2 εβδομάδες μετά τον εμβολιασμό. Οι συνταγογράφοντες ιατροί πρέπει να συμβουλευόνται την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος του συγκεκριμένου εμβολίου για πρόσθετη πληροφόρηση και οδηγίες σχετικά με την παράλληλη χρήση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων μετά τον εμβολιασμό.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή μέχρις ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.5 και 4.6). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη μπορούν να λάβουν ταυτόχρονα αδρανοποιημένα ή μη ζώντα εμβόλια.

Η μακροχρόνια θεραπεία με ουστεκινουμάμπη δεν καταστέλλει τη χυμική ανοσολογική απάντηση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο ή το εμβόλιο για τον τέτανο (βλ. παράγραφο 5.1).

Παράλληλη ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η παράλληλη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η παράλληλη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών και της ουστεκινουμάμπης ή κατά τη μετάβαση από άλλα βιολογικά ανοσοκατασταλτικά (βλ. παράγραφο 4.5).

Ανοσοθεραπεία

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ανοσοθεραπεία για αλλεργία. Δεν είναι γνωστό εάν η ουστεκινουμάμπη μπορεί να επηρεάσει την ανοσοθεραπεία για αλλεργία.

Σοβαρές δερματοπάθειες

Σε ασθενείς με ψωρίαση, έχει αναφερθεί αποφολιδωτική δερματίτιδα μετά από θεραπεία με ουστεκινουμάμπη (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας ενδέχεται να αναπτύξουν ερυθροδερμική ψωρίαση, με συμπτώματα που ενδέχεται να μην διακρίνονται κλινικά από την αποφολιδωτική δερματίτιδα, στα πλαίσια της φυσικής πορείας του νοσήματός τους. Κατά την παρακολούθηση της ψωρίασης του ασθενούς, οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας. Εάν αυτά τα συμπτώματα εμφανιστούν, θα πρέπει να ακολουθηθεί κατάλληλη θεραπεία. Η ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται εάν υπάρχει υπόνοια αντίδρασης στο φάρμακο.

Καταστάσεις που σχετίζονται με τον λύκο

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καταστάσεων που σχετίζονται με τον λύκο σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη, συμπεριλαμβανομένου του δερματικού ερυθρηματώδους λύκου και του συνδρόμου προσομοιάζον με λύκο. Εάν εμφανιστούν βλάβες, ειδικά σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο ή εάν συνοδεύονται από αρθραλγία, ο ασθενής θα πρέπει να αναζητήσει αμέσως ιατρική βοήθεια. Εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση μιας κατάστασης που σχετίζεται με τον λύκο, η

ουστεκινουμάμπη θα πρέπει να διακόπτεται και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν παρατηρήθηκαν συνολικές διαφορές στην αποτελεσματικότητα ή την ασφάλεια σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω που έλαβαν ουστεκινουμάμπη, σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς σε κλινικές μελέτες στις εγκεκριμένες ενδείξεις, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω δεν ήταν επαρκής ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Λόγω της υψηλότερης επίπτωσης λοιμώξεων γενικά στον ηλικιωμένο πληθυσμό, η θεραπεία πρέπει να γίνεται με προσοχή στους ηλικιωμένους.

Πολυσορβικό 80

Η ουστεκινουμάμπη περιέχει 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ή 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε μονάδα δόσης που ισοδυναμούν με 0,04 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται παράλληλα με ουστεκινουμάμπη.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή έως ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.6). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Στις αναλύσεις φαρμακοκινητικής πληθυσμού των μελετών φάσης 3, διερευνήθηκε η επίδραση των πιο συχνά χρησιμοποιούμενων ταυτόχρονα φαρμακευτικών προϊόντων σε ασθενείς με ψωρίαση (συμπεριλαμβανομένων της παρακεταμόλης, της ιβουπροφαίνης, του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, της μετορμίνης, της ατορβαστατίνης, της λεβοθυροξίνης) στη φαρμακοκινητική της ουστεκινουμάμπης. Δεν υπήρξαν ενδείξεις αλληλεπίδρασης με αυτά τα ταυτόχρονα χορηγούμενα φαρμακευτικά προϊόντα. Η βάση για την ανάλυση αυτή ήταν ότι τουλάχιστον 100 ασθενείς (> 5% του μελετούμενου πληθυσμού) έλαβαν θεραπεία με ταυτόχρονη χορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων για τουλάχιστον το 90% της περιόδου μελέτης. Η φαρμακοκινητική της ουστεκινουμάμπης δεν επηρεάστηκε από την ταυτόχρονη χρήση MTX, ΜΣΑΦ, 6-μερκαπτοπουρίνης, αζαθειοπρίνης και από στόματος κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, ή από την προηγούμενη έκθεση σε παράγοντες αντι-TNFα, σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα ή νόσο του Crohn ή από την προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες (δηλ., παράγοντες αντι-TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη) σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Τα αποτελέσματα μίας μελέτης *in vitro* και μίας μελέτης φάσης 1 σε συμμετέχοντες με ενεργή νόσο του Crohn δεν υποδεικνύουν την ανάγκη για προσαρμογές της δόσης σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα υποσπρώματα του CYP450 (βλ. παράγραφο 5.2).

Σε μελέτες για την ψωρίαση, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένων των βιολογικών, ή με φωτοθεραπεία, δεν έχουν αξιολογηθεί. Σε μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση MTX δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης. Σε μελέτες για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, η ταυτόχρονη χρήση ανοσοκατασταλτικών ή κορτικοστεροειδών δεν φάνηκε να επηρεάζει την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης (βλ. παράγραφο 4.4).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη

κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεδομένα που συλλέχθηκαν προοπτικά από σχετικά περιορισμένο αριθμό κυήσεων μετά από έκθεση στην ουστεκινουμάμπη με γνωστά αποτελέσματα, συμπεριλαμβανομένων περισσότερων από 450 κυήσεων που εκτέθηκαν κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου, δεν καταδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο μείζονων συγγενών δυσπλασιών στο νεογνό.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην κύηση, στην πρώιμη εμβρυακή/όψιμη εμβρυακή ανάπτυξη, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλ. παράγραφο 5.3).

Ωστόσο, η διαθέσιμη κλινική εμπειρία είναι περιορισμένη. Ως προληπτικό μέτρο, είναι προτιμητέο να αποφεύγεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης κατά την κύηση.

Η ουστεκινουμάμπη διαπερνά τον πλακούντα και έχει ανιχνευθεί στον ορό βρεφών τα οποία γεννήθηκαν από γυναίκες που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κατά τη διάρκεια της κύησης. Η κλινική επίπτωση αυτής της παρατήρησης δεν είναι γνωστή, ωστόσο ο κίνδυνος λοίμωξης για βρέφη τα οποία εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη ενδέχεται να είναι αυξημένος μετά τη γέννηση.

Η χορήγηση ζώντων εμβολίων (όπως το εμβόλιο BCG) σε βρέφη που εκτέθηκαν *in utero* στην ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση ή μέχρις ότου τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους να είναι μη ανιχνεύσιμα (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.5). Εάν υπάρχει σαφές κλινικό όφελος για το μεμονωμένο βρέφος, η χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου μπορεί να εξετάζεται νωρίτερα, εάν τα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης στον ορό του βρέφους είναι μη ανιχνεύσιμα.

Θηλασμός

Περιορισμένα δεδομένα από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία υποδεικνύουν ότι η ουστεκινουμάμπη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Δεν είναι γνωστό αν η ουστεκινουμάμπη απορροφάται συστηματικά μετά την κατάποση. Λόγω του ενδεχόμενου ανεπιθύμητων αντιδράσεων από την ουστεκινουμάμπη σε βρέφη που θηλάζουν, πρέπει να αποφασιστεί αν θα διακοπεί ο θηλασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας και έως 15 εβδομάδες μετά τη θεραπεία ή αν θα διακοπεί η θεραπεία με την ουστεκινουμάμπη, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Η επίδραση της ουστεκινουμάμπης στην ανθρώπινη γονιμότητα δεν έχει αξιολογηθεί (βλ. παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (> 5%) στις ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδας, της νόσου του Crohn και της ελκώδους κολίτιδας σε ενήλικες με την ουστεκινουμάμπη ήταν ρινοφαρυγγίτιδα και κεφαλαλγία. Οι περισσότερες από αυτές θεωρήθηκαν ήπιες και δεν επέβαλαν τη διακοπή της θεραπείας της μελέτης. Η πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια που έχει αναφερθεί για την ουστεκινουμάμπη είναι σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένης της αναφυλαξίας (βλ. παράγραφο 4.4). Το συνολικό προφίλ ασφάλειας ήταν παρόμοιο για ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Τα δεδομένα ασφάλειας που περιγράφονται παρακάτω αντικατοπτρίζουν την έκθεση ενηλίκων στο ustekinumab σε 14 μελέτες φάσης 2 και φάσης 3 σε 6.710 ασθενείς (4.135 με ψωρίαση και/ή ψωριασική αρθρίτιδα, 1.749 με νόσο του Crohn και 826 ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα). Αυτά περιλαμβάνουν έκθεση στο στην ουστεκινουμάμη στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα για τουλάχιστον 6 μήνες (4.577 ασθενείς) ή για τουλάχιστον 1 έτος (3.648 ασθενείς). 2.194 ασθενείς με ψωρίαση, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα εκτέθηκαν για τουλάχιστον 4 έτη ενώ 1.148 ασθενείς με ψωρίαση ή νόσο του Crohn εκτέθηκαν για τουλάχιστον 5 έτη.

Ο Πίνακας 2 παρέχει έναν κατάλογο των ανεπιθύμητων ενεργειών από κλινικές μελέτες για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα σε ενήλικες, καθώς επίσης και ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ταξινομούνται κατά την Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και τη συχνότητα εμφάνισης, χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: Πολύ συχνές ($\geq 1/10$), Συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), Όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), Σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), Πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2: Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα εμφάνισης: Ανεπιθύμητη ενέργεια
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Συχνές: Λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ρινοφαρυγγίτιδα, παραρρινοκολπίτιδα Όχι συχνές: Κυτταρίτιδα, οδοντικές λοιμώξεις, έρπης ζωστήρας, λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, ιογενής λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού, αιδοιοκολπική μυκητίαση
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων εξανθήματος, κνίδωσης) Σπάνιες: Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (συμπεριλαμβανομένων αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος)
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Κατάθλιψη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές: Ζάλη, κεφαλαλγία Όχι συχνές: Παράλυση προσώπου
Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου	Συχνές: Στοματοφαρυγγικό άλγος Όχι συχνές: Ρινική συμφόρηση Σπάνιες: Κυψελιδίτιδα αλλεργική, ηωσινοφιλική πνευμονία Πολύ σπάνιες: Οργανούμενη πνευμονία*
Γαστρεντερικές διαταραχές	Συχνές: Διάρροια, ναυτία, έμετος
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Κνησμός Όχι συχνές: Φλυκταινώδης ψωρίαση, αποφολίδωση δέρματος, ακμή Σπάνιες: Αποφολιδωτική δερματίτιδα, αγγειίτιδα από υπερευαισθησία Πολύ σπάνιες: Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, δερματικός ερυθηματώδης λύκος
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές: Πόνος σε ράχη, μυαλγία, αρθραλγία Πολύ σπάνιες: Σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης	Συχνές: Κόπωση, ερύθημα στη θέση ένεσης, άλγος στη θέση ένεσης Όχι συχνές: Αντιδράσεις στη θέση ένεσης (συμπεριλαμβανομένων της αιμορραγίας, αιματώματος, σκλήρυνσης, διόγκωσης και κνησμού), εξασθένηση
---	---

* Βλ. παράγραφο 4.4, Συστηματικές και αναπνευστικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Λοιμώξεις

Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, τα ποσοστά λοιμώξεων ή σοβαρών λοιμώξεων ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και εκείνων που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο αυτών των κλινικών μελετών, το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 1,36 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και 1,34 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν σε ποσοστό 0,03 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (30 σοβαρές λοιμώξεις σε 930 ανθρωπόετη παρακολούθησης) και 0,03 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (15 σοβαρές λοιμώξεις σε 434 ανθρωπόετη παρακολούθησης) (βλ. παράγραφο 4.4).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 15.227 ανθρωπόετη έκθεσης στην ουστεκινουμάμπη σε 6.710 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,2 έτη, 1,7 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 2,3 έτη για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Το ποσοστό λοιμώξεων ήταν 0,85 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,02 ανά ανθρωπόετος παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (289 σοβαρές λοιμώξεις σε 15.227 ανθρωπόετη παρακολούθησης) και οι σοβαρές λοιμώξεις που αναφέρθηκαν περιελάμβαναν πνευμονία, απόστημα του πρωκτού, κυτταρίτιδα, εκκολπωματίτιδα, γαστρεντερίτιδα και ιογενείς λοιμώξεις.

Σε κλινικές μελέτες, ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που παράλληλα λάμβαναν αγωγή με ισονιαζίδη δεν ανέπτυξαν φυματίωση.

Κακοήθειες

Στην ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο των κλινικών μελετών σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η επίπτωση κακοηθειών, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν 0,11 ανά 100 ανθρωπόετη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (1 ασθενής σε 929 ανθρωπόετη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,23 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (1 ασθενής σε 434 ανθρωπόετη παρακολούθησης). Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,43 ανά 100 ανθρωπόετη παρακολούθησης για τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη (4 ασθενείς σε 929 ανθρωπόετη παρακολούθησης) σε σύγκριση με 0,46 για τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (2 ασθενείς σε 433 ανθρωπόετη παρακολούθησης).

Στις ελεγχόμενες και μη ελεγχόμενες περιόδους των κλινικών μελετών για την ψωρίαση, την ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα, που αντιπροσωπεύουν 15.205 ανθρωπόετη έκθεσης στην ουστεκινουμάμπη σε 6.710 ασθενείς, η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1,2 έτη, 1,7 έτη για τις μελέτες για την ψωριασική νόσο, 0,6 έτη για τις μελέτες για τη νόσο του Crohn και 2,3 έτη για τις μελέτες για την ελκώδη κολίτιδα. Αναφέρθηκαν κακοήθειες, εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, σε 76 ασθενείς σε 15.205 ανθρωπόετη παρακολούθησης (επίπτωση 0,50 ανά 100 ανθρωπόετη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη). Η επίπτωση κακοηθειών που αναφέρθηκε στους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη ήταν συγκρίσιμη με την επίπτωση που αναμένεται στο γενικό πληθυσμό (προτυπωμένο ηλικίο επίπτωσης 0,94 [διάστημα εμπιστοσύνης 95%: 0,73, 1,18], προσαρμοσμένο για την ηλικία, το φύλο και τη φυλή). Οι πιο συχνά παρατηρούμενες κακοήθειες,

εξαιρουμένου του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος, ήταν καρκίνος του προστάτη, μελάνωμα, ορθοκολικός καρκίνος, και καρκίνος του μαστού. Η επίπτωση του μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος ήταν 0,46 ανά 100 ανθρωποέτη παρακολούθησης για τους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη (69 ασθενείς σε 15.165 ανθρωποέτη παρακολούθησης). Η αναλογία των ασθενών με βασικοκυτταρικό έναντι ακανθοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος (3:1) είναι συγκρίσιμη με την αναμενόμενη αναλογία στο γενικό πληθυσμό (βλ. παράγραφο 4.4).

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων περιόδων των κλινικών μελετών για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα της ουστεκινουμάμπης, παρατηρήθηκαν εξάνθημα και κνίδωση, το καθένα σε ποσοστό < 1% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιατρικοί ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας

Η ασφάλεια της ουστεκινουμάμπης έχει μελετηθεί σε δύο φάσης 3 μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας. Η πρώτη μελέτη διεξήχθη σε 110 ασθενείς 12-17 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 60 εβδομάδες και η δεύτερη μελέτη διεξήχθη σε 44 ασθενείς 6 έως 11 ετών που έλαβαν θεραπεία για διάστημα έως 56 εβδομάδες. Σε γενικές γραμμές, οι ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε αυτές τις δύο μελέτες με δεδομένα για την ασφάλεια έως 1 έτους ήταν παρόμοιες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε προηγούμενες μελέτες σε ενήλικες με ψωρίαση κατά πλάκας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπεται η συνεχής παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Σε κλινικές μελέτες χορηγήθηκαν ενδοφλέβιες εφάπαξ δόσεις μέχρι 6 mg/kg χωρίς να περιοριστεί η δόση λόγω τοξικότητας. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, συνιστάται η παρακολούθηση του ασθενούς για τυχόν σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών καθώς και η άμεση έναρξη κατάλληλης συμπτωματικής θεραπείας.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς ιντερλευκίνης, κωδικός ATC: L04AC05.

Το Eksunbi είναι βιο-ομοειδές φαρμακευτικό προϊόν. Λεπτομερείς πληροφορίες είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Μηχανισμός δράσης

Η ουστεκινουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που συνδέεται με ειδικότητα με την κοινή πρωτεϊνική υπομονάδα p40 των ανθρώπινων κυτταροκινών ιντερλευκίνη (IL)-12 και IL-23. Η ουστεκινουμάμπη αναστέλλει τη βιοδραστικότητα των ανθρώπινων IL-12 και IL-23 εμποδίζοντας την p40 να συνδεθεί με τον πρωτεϊνικό υποδοχέα IL-12Rβ1 που εκφράζεται στην επιφάνεια των ανοσοκυττάρων. Η ουστεκινουμάμπη δεν μπορεί να συνδεθεί με την IL-12 ή την IL-23 που είναι ήδη συνδεδεμένες με επιφανειακούς κυτταρικούς υποδοχείς IL-12Rβ1. Συνεπώς, η ουστεκινουμάμπη δεν είναι πιθανό να συνεισφέρει στη μεσολαβούμενη από αντισώματα ή από το συμπλήρωμα κυτταροτοξικότητα των κυττάρων με τους υποδοχείς IL-12 και/ή IL-23. Οι IL-12 και IL-23 είναι ετεροδιμερείς κυτταροκίνες που εκκρίνονται από τα ενεργοποιημένα

αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα, όπως τα μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Και οι δύο κυτταροκίνες λαμβάνουν μέρος στις ανοσολογικές λειτουργίες. Η IL-12 διεγείρει τα κύτταρα φυσικούς φονείς (NK) και προωθεί τη διαφοροποίηση των CD4+ T κυττάρων προς το φαινότυπο των βοηθητικών κυττάρων T 1 (Th1), η IL-23 επάγει την οδό των βοηθητικών κυττάρων T 17 (Th17). Ωστόσο, η μη φυσιολογική ρύθμιση των IL-12 και IL-23 έχει συσχετιστεί με ανοσο-διαμεσολαβούμενες ασθένειες, όπως η ψωρίαση, η ψωριασική αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn και η ελκώδης κολίτιδα.

Με τη σύνδεση στην κοινή υποομάδα p40 της IL-12 και της IL-23, η ουστεκινουμάμπη μπορεί να ασκήσει τις κλινικές της επιδράσεις στην ψωρίαση, στην ψωριασική αρθρίτιδα, τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα μέσω της διακοπής των οδών των σχετιζόμενων με τις κυτταροκίνες των Th1 και Th17 κυττάρων, οι οποίες διαδραματίζουν κεντρικό ρόλο στην παθολογία αυτών των νοσημάτων.

Στους ασθενείς με νόσο του Crohn, η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής, συμπεριλαμβανομένης της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) και της καλπροτεκτίνης κοπράνων, στη διάρκεια της φάσης επαγωγής, που στη συνέχεια διατηρήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης. Η CRP αξιολογήθηκε κατά την διάρκεια της μελέτης επέκτασης και οι μειώσεις που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια της συντήρησης γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252.

Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδήγησε σε μείωση των δεικτών της φλεγμονής συμπεριλαμβανομένης της CRP και της καλπροτεκτίνης κοπράνων κατά την διάρκεια της φάσης επαγωγής, η οποία διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της φάσης συντήρησης και της μελέτης επέκτασης έως την εβδομάδα 200.

Ανοσοποίηση

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας επέκτασης της Μελέτης Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2), οι ενήλικες ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη για τουλάχιστον 3,5 χρόνια παρουσίασαν παρόμοιες αντισωματικές απαντήσεις τόσο στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο όσο και στο εμβόλιο για τον τέτανο όπως η ομάδα ελέγχου ασθενών με ψωρίαση που δεν έλαβε συστηματικά θεραπεία. Παρόμοια αναλογία ενηλίκων ασθενών εμφάνισε προστατευτικά επίπεδα αντισωμάτων κατά του πνευμονιόκοκκου και του τετάνου και οι τίτλοι αντισωμάτων ήταν παρόμοιοι μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ουστεκινουμάμπη και των ασθενών στην ομάδα ελέγχου.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Ψωρίαση κατά πλάκας (Ενήλικες)

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκε σε 1.996 ασθενείς στα πλαίσια δύο τυχαιοποιημένων, διπλά τυφλών, ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών σε ασθενείς με μέτρια ως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για φωτοθεραπεία ή συστηματική θεραπεία. Επιπρόσθετα, μία τυχαιοποιημένη, μονόπλευρα τυφλή, ενεργώς ελεγχόμενη μελέτη συνέκρινε την ουστεκινουμάμπη με την ετανερσέπτη σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας που δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση, είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη στην κυκλοσπορίνη, την MTX ή την PUVA.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1 (PHOENIX 1) αξιολογήθηκαν 766 ασθενείς. Το 53% των ασθενών αυτών είτε δεν ανταποκρίνονταν, είτε ήταν δυσανεκτικοί, ή είχαν αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε ουστεκινουμάμπη έλαβαν δόσεις των 45 mg ή 90 mg στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από την ίδια δόση κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λαμβάνουν εικονικό φάρμακο στις Εβδομάδες 0 και 4 άλλαξαν σε λήψη ουστεκινουμάμπης (είτε 45 mg είτε 90 mg) στις Εβδομάδες 12 και 16 ακολουθούμενες από λήψη δόσης κάθε 12 εβδομάδες. Οι ασθενείς που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί σε ουστεκινουμάμπη και πέτυχαν ανταπόκριση του Δείκτη Έκτασης και Βαρύτητας Ψωρίασης (Psoriasis Area and Severity Index, PASI) 75 (βελτίωση του PASI τουλάχιστον κατά 75% σε σχέση με την αρχική τιμή) και στις δύο Εβδομάδες 28 και 40, επανα-τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη της ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες ή του εικονικού φαρμάκου (δηλ. απόσυρση της αγωγής). Ασθενείς που επανα-τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο στην Εβδομάδα 40 ξεκίνησαν εκ νέου την ουστεκινουμάμπη

με το αρχικό δοσολογικό σχήμα όταν εμφάνισαν μείωση κατά τουλάχιστον 50% στη βελτίωση του PASI που παρουσίασαν στην Εβδομάδα 40. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για μέγιστο διάστημα 76 εβδομάδων μετά την πρώτη χορήγηση αγωγής στη μελέτη.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2) αξιολογήθηκαν 1.230 ασθενείς. Το 61% των ασθενών αυτών είτε δεν ανταποκρίνονταν, είτε ήταν δυσανεκτικοί, ή είχαν αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στην ουστεκινουμάμπη έλαβαν δόσεις των 45 mg ή 90 mg στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από μια συμπληρωματική δόση σε 16 εβδομάδες. Οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο εικονικό φάρμακο στις Εβδομάδες 0 και 4 άλλαξαν σε λήψη ουστεκινουμάμπης (είτε 45 mg είτε 90 mg) στις Εβδομάδες 12 και 16. Όλοι οι ασθενείς ήταν υπό παρακολούθηση για μέγιστο διάστημα 52 εβδομάδων μετά την πρώτη χορήγηση αγωγής στη μελέτη.

Η Μελέτη Ψωρίασης 3 (ACCEPT) αξιολόγησε 903 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση που δεν ανταποκρίθηκαν ικανοποιητικά, είχαν δυσανεξία ή αντένδειξη σε άλλες συστηματικές θεραπείες, συγκρίνοντας την αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης με της ετανερσέπτης και αξιολογώντας την ασφάλεια της ουστεκινουμάμπης και της ετανερσέπτης. Κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων της φάσης ενεργού ελέγχου της μελέτης, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ετανερσέπτη (50 mg δύο φορές την εβδομάδα), ουστεκινουμάμπη 45 mg τις Εβδομάδες 0 και 4, ή ουστεκινουμάμπη 90 mg τις Εβδομάδες 0 και 4.

Τα χαρακτηριστικά της ασθένειας κατά την έναρξη των μελετών παρουσίασαν γενικά συνοχή σε όλες τις ομάδες θεραπείας στις Μελέτες Ψωρίασης 1 και 2 με μια διάμεση αρχική βαθμολογία του δείκτη PASI από 17 έως 18, διάμεση αρχική τιμή Επιφάνειας Σώματος (Body Surface Area, BSA) ≥ 20 και διακύμανση του διάμεσου Δερματολογικού Δείκτη Ποιότητας Ζωής (Dermatology Life Quality Index, DLQI) από 10 έως 12. Κατά προσέγγιση το ένα τρίτο (Μελέτη Ψωρίασης 1) και το ένα τέταρτο (Μελέτη Ψωρίασης 2) των ασθενών είχαν Ψωριασική Αρθρίτιδα (PsA). Παρόμοια βαρύτητα της νόσου διαπιστώθηκε και στη Μελέτη Ψωρίασης 3.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο στις μελέτες αυτές ήταν η αναλογία ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση του δείκτη PASI 75 από την έναρξη έως την Εβδομάδα 12 (βλ. Πίνακες 3 και 4).

Πίνακας 3: Περίληψη της κλινικής ανταπόκρισης στη Μελέτη Ψωρίασης 1 (PHOENIX 1) και στη Μελέτη Ψωρίασης 2 (PHOENIX 2)

	Εβδομάδα 12 2 δόσεις (Εβδομάδα 0 και Εβδομάδα 4)			Εβδομάδα 28 3 δόσεις (Εβδομάδα 0, Εβδομάδα 4 και Εβδομάδα 16)	
	Εικονικό φάρμακο	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Μελέτη Ψωρίασης 1					
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	255	255	256	250	243
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 50 (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 90 (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
Αριθμός PGA ^b χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	89	87	92	86	90
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Μελέτη Ψωρίασης 2					
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	410	409	411	397	400
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 50 (%)	41 (10%)	342 (84%) ^α	367 (89%) ^α	369 (93%)	380 (95%)
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	15 (4%)	273 (67%) ^α	311 (76%) ^α	276 (70%)	314 (79%)
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 90 (%)	3 (1%)	173 (42%) ^α	209 (51%) ^α	178 (45%)	217 (54%)
Αριθμός PGA ^β χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	18(4%)	277 (68%) ^α	300 (73%) ^α	241 (61%)	279 (70%)
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	120	112	121	110	119
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^α p < 0,001 για την ουστεκινουμάμπη 45 mg ή 90 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο

^β PGA = Συνολική Εκτίμηση Ιατρού (Physician Global Assessment)

Πίνακας 4: Περίληψη της κλινικής ανταπόκρισης την Εβδομάδα 12 στη Μελέτη Ψωρίασης 3 (ACCEPT)

	Μελέτη Ψωρίασης 3		
	Ετανερσέπτη 24 δόσεις (50 mg δύο φορές την εβδομάδα)	Ουστεκινουμάμπη 2 δόσεις (Εβδομάδα 0 και Εβδομάδα 4)	
		45 mg	90 mg
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	347	209	347
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 50 (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^α
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	197 (57%)	141 (67%) ^β	256 (74%) ^α
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 90 (%)	80 (23%)	76 (36%) ^α	155 (45%) ^α
Αριθμός PGA χωρίς ή με ελάχιστη νόσο (%)	170 (49%)	136 (65%) ^α	245 (71%) ^α
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	251	151	244
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	96	58	103
Αριθμός ανταπόκρισης PASI 75 (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^α p < 0,001 για την ουστεκινουμάμπη 45 mg ή 90 mg σε σύγκριση με την ετανερσέπτη.

^β p = 0,012 για την ουστεκινουμάμπη 45 mg σε σύγκριση με την ετανερσέπτη.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1 η συντήρηση του PASI 75 ήταν σημαντικά ανώτερη με συνεχή αγωγή σε σύγκριση με την απόσυρση της αγωγής (p < 0,001). Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με κάθε δόση της ουστεκινουμάμπης. Στο 1 έτος (Εβδομάδα 52), το 89% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση PASI 75 σε σύγκριση με το 63% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε εικονικό φάρμακο (απόσυρση αγωγής) (p < 0,001). Στους 18 μήνες (Εβδομάδα 76), το 84% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση PASI 75 σε σύγκριση με το 19% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε εικονικό φάρμακο (απόσυρση αγωγής). Στα 3 έτη (Εβδομάδα 148), το 82% των επανα-τυχαιοποιημένων ασθενών σε αγωγή συντήρησης παρουσίασαν ανταπόκριση PASI 75. Στα 5 χρόνια (Εβδομάδα 244), το 80% των ασθενών που επανατυχαιοποιήθηκαν σε θεραπεία συντήρησης

παρουσίασαν ανταπόκριση PASI 75.

Σε επανα-τυχαιοποιημένους ασθενείς σε εικονικό φάρμακο, οι οποίοι ξεκίνησαν εκ νέου την αρχική θεραπευτική αγωγή με ουστεκινουμάμπη μετά από μείωση $\geq 50\%$ της βελτίωσης του PASI, το 85% επανέκτησε την ανταπόκριση PASI 75 μέσα σε 12 εβδομάδες μετά την επανέναρξη της θεραπείας.

Στη Μελέτη Ψωρίασης 1, την Εβδομάδα 2 και την Εβδομάδα 12, σημειώθηκαν σημαντικά μεγαλύτερες βελτιώσεις από την έναρξη στον DLQI σε κάθε ομάδα θεραπείας με ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση διατηρήθηκε έως και την Εβδομάδα 28. Παρομοίως, σημαντικές βελτιώσεις παρατηρήθηκαν στη Μελέτη Ψωρίασης 2 την Εβδομάδα 4 και 12, οι οποίες διατηρήθηκαν έως και την Εβδομάδα 24. Στη Μελέτη Ψωρίασης 1, οι βελτιώσεις στην ψωρίαση των νυχιών (Nail Psoriasis Severity Index – Δείκτης Σοβαρότητας της Ψωρίασης των Νυχιών), στη συγκεντρωτική βαθμολογία των σωματικών και ψυχικών συνιστωσών του ερωτηματολογίου SF-36 και στην Οπτική Αναλογική Κλίμακα (Visual Analogue Scale, VAS) του Κνησμού ήταν επίσης σημαντικές σε κάθε ομάδα θεραπείας με ουστεκινουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Στη Μελέτη Ψωρίασης 2, η Κλίμακα Νοσοκομειακού Άγχους και Κατάθλιψης (Hospital Anxiety and Depression Scale, Κλίμακα HADS) και το Ερωτηματολόγιο Εργασιακών Περιορισμών (Work Limitations Questionnaire, WLQ) ήταν επίσης σημαντικά βελτιωμένα σε κάθε ομάδα θεραπείας με ουστεκινουμάμπη συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ψωριασική αρθρίτιδα (PsA) (Ενήλικες)

Η ουστεκινουμάμπη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, τη σωματική λειτουργικότητα και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής και μειώνει το ποσοστό εξέλιξης των βλαβών των περιφερικών αρθρώσεων σε ενήλικες ασθενείς με ενεργό PsA.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκε σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες σε 927 ασθενείς με ενεργό PsA (≥ 5 οιδηματώδεις αρθρώσεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις) ανεξάρτητα από τη θεραπεία με μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (NSAID) ή με τροποποιητική της νόσου αντιρευματική θεραπεία (DMARD). Οι ασθενείς που συμμετείχαν σε αυτές τις μελέτες είχαν διαγνωστεί με PsA τουλάχιστον 6 μήνες πριν την έναρξή τους στις μελέτες. Εντάχθηκαν ασθενείς με κάθε υπότυπο PsA, συμπεριλαμβανομένων της πολυαρθρικής αρθρίτιδας χωρίς ένδειξη ρευματοειδών οζιδίων (39%), της σπονδυλίτιδας με περιφερική αρθρίτιδα (28%), της ασύμμετρης περιφερικής αρθρίτιδας (21%), της άπω μεσοφαλαγγικής συμμετοχής (12%) και της ακρωτηριαστικής αρθρίτιδας (0,5%). Και στις δύο μελέτες πάνω από το 70% και το 40% των ασθενών είχαν ενθεσίτιδα και δακτυλίτιδα αντίστοιχα, κατά την έναρξη των μελετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη υποδοριώς χορηγούμενης ουστεκινουμάμπης 45 mg, 90 mg, ή εικονικού φαρμάκου τις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενη από χορήγηση δόσης κάθε 12 εβδομάδες. Περίπου το 50% των ασθενών συνέχισε τη λήψη σταθερών δόσεων MTX (≤ 25 mg/εβδομάδα).

Στη Μελέτη 1 για την PsA (PSUMMIT I) και τη Μελέτη 2 για την PsA (PSUMMIT II), το 80% και το 86% των ασθενών, αντίστοιχα, είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με DMARD. Στη Μελέτη 1 δεν επιτράπη η προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF) α . Στη Μελέτη 2, η πλειοψηφία των ασθενών (58%, $n = 180$) είχαν λάβει θεραπεία στο παρελθόν με ένα ή περισσότερους αντι-TNF α παράγοντα(ες), από τους οποίους άνω του 70% διέκοψαν τη θεραπεία τους με τον αντι-TNF α λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας ή δυσανεξίας που εμφανίστηκε οποιαδήποτε στιγμή.

Σημεία και συμπτώματα

Η θεραπεία με ουστεκινουμάμπη οδήγησε σε σημαντικές βελτιώσεις στις μετρήσεις της δραστηριότητας της νόσου σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας (ACR) 20 την Εβδομάδα 24. Τα βασικά αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα παρουσιάζονται στον Πίνακα 5 παρακάτω.

Πίνακας 5: Αριθμός ασθενών που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση στη Μελέτη 1 (PSUMMIT I) και στη Μελέτη 2 (PSUMMIT II) για την Ψωριασική Αρθρίτιδα την Εβδομάδα 24

	Μελέτη 1 για την Ψωριασική Αρθρίτιδα			Μελέτη 2 για την Ψωριασική Αρθρίτιδα		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	206	205	204	104	103	105
Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^α	101 (50%) ^α	21 (20%)	45 (44%) ^α	46 (44%) ^α
Ανταπόκριση ACR 50, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^α	57 (28%) ^α	7 (7%)	18 (17%) ^β	24 (23%) ^α
Ανταπόκριση ACR 70, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^α	29 (14%) ^α	3 (3%)	7 (7%) ^γ	9 (9%) ^γ
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA^δ	146	145	149	80	80	81
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^α	93 (62%) ^α	4 (5%)	41 (51%) ^α	45 (56%) ^α
Ανταπόκριση PASI 90, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^α	65 (44%) ^α	3 (4%)	24 (30%) ^α	36 (44%) ^α
Συνδυασμένη Ανταπόκριση PASI 75 και ACR 20, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^α	62 (42%) ^α	2 (3%)	24 (30%) ^α	31 (38%) ^α
Αριθμός ασθενών ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA^δ	105	105	111	54	58	57
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Αριθμός ασθενών > 100 kg	52	52	50	30	29	31
Ανταπόκριση ACR 20, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA^δ	41	40	38	26	22	24
Ανταπόκριση PASI 75, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^α p < 0,001

^β p < 0,05

^γ p = NS

^δ Αριθμός ασθενών με $\geq 3\%$ BSA προσβολή επιφάνειας δέρματος από ψωρίαση κατά την έναρξη της μελέτης

Οι ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70 εξακολούθησαν να βελτιώνονται ή διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52 (Μελέτη 1 και 2 για την PsA) και την Εβδομάδα 100 (Μελέτη 1 για την PsA). Στη Μελέτη 1 για την PsA, ανταποκρίσεις ACR 20 την Εβδομάδα 100 επετεύχθησαν από το 57% και 64%, στα 45 mg και τα 90 mg, αντίστοιχα. Στη μελέτη 2 για την PsA, ανταποκρίσεις ACR 20 την Εβδομάδα 52 επετεύχθησαν από το 47% και 48%, στα 45 mg και 90 mg, αντίστοιχα.

Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν ανταπόκριση κατά τα τροποποιημένα κριτήρια ανταπόκρισης για την PsA (PsARC) ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες της ουστεκινουμάμης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι ανταποκρίσεις PsARC διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Ένα υψηλότερο ποσοστό ασθενών που είχαν σπονδυλίτιδα με περιφερική αρθρίτιδα ως κύρια εκδήλωση και αντιμετωπίστηκαν με ουστεκινουμάμη, επέδειξαν 50 και 70 τοις εκατό βελτίωση με βάση τις βαθμολογίες του Δείκτη Δραστηριότητας Αγκυλωτικής Σπονδυλίτιδας Bath (BASDAI) συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24.

Οι ανταποκρίσεις που παρατηρήθηκαν στις ομάδες που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμη ήταν παρόμοιες ανάμεσα στους ασθενείς που έλαβαν και στους ασθενείς που δεν έλαβαν ταυτόχρονα MTX και διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Οι ασθενείς που είχαν λάβει στο παρελθόν

θεραπεία με παράγοντες αντι-TNFα και έλαβαν ουστεκινουμάμπη πέτυχαν μεγαλύτερη ανταπόκριση την Εβδομάδα 24 σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (η ανταπόκριση ACR 20 την Εβδομάδα 24 για τα 45 mg και τα 90 mg ήταν 37% και 34%, αντίστοιχα σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο 15%, $p < 0,05$) και οι ανταποκρίσεις διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

Στη Μελέτη 1 για την PsA, για τους ασθενείς με ενθεσίτιδα και/ή δακτυλίτιδα κατά την έναρξη της μελέτης, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Στη Μελέτη 2 για την PsA παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και αριθμητική βελτίωση (μη στατιστικά σημαντική) στη βαθμολογία της δακτυλίτιδας στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης 90 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Οι βελτιώσεις στη βαθμολογία της ενθεσίτιδας και στη βαθμολογία της δακτυλίτιδας διατηρήθηκαν μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100.

Ακτινολογική Ανταπόκριση

Οι δομικές βλάβες τόσο στα χέρια όσο και στα πόδια εκφράστηκαν ως αλλαγή στη συνολική βαθμολογία van der Heijde-Sharp (βαθμολογία vdH-S), τροποποιημένη για την PsA με την προσθήκη των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων των χεριών, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης. Διεξήχθη μία προκαθορισμένη ολοκληρωμένη ανάλυση συνδυασμού των δεδομένων από 927 άτομα και στη Μελέτη 1 και στη 2 για την PsA. Η ουστεκινουμάμπη σημείωσε μία στατιστικά σημαντική μείωση στο ποσοστό εξέλιξης της δομικής βλάβης σε σχέση με το εικονικό φάρμακο, όπως μετρήθηκε με τη μεταβολή από την έναρξη της μελέτης έως την Εβδομάδα 24 στη συνολική τροποποιημένη vdH-S βαθμολογία (μέσος όρος βαθμολογίας $\pm$ SD ήταν $0,97 \pm 3,85$ στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου σε σχέση με $0,40 \pm 2,11$ και $0,39 \pm 2,40$ στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης 45 mg ($p < 0,05$) και 90 mg ($p < 0,001$), αντίστοιχα). Το αποτέλεσμα αυτό προέκυψε από τη Μελέτη 1 για την PsA. Το αποτέλεσμα θεωρείται ότι αποδεικνύεται ανεξάρτητα από την ταυτόχρονη χρήση MTX και διατηρήθηκε έως τις Εβδομάδες 52 (ολοκληρωμένη ανάλυση) και 100 (Μελέτη 1 για την PsA).

Σωματική λειτουργικότητα και ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη έδειξαν σημαντική βελτίωση στη σωματική λειτουργικότητα, όπως αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο Αξιολόγησης της Υγείας-Δείκτη Αναπηρίας (HAQ-DI) την Εβδομάδα 24. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινικά σημαντική βελτίωση $\geq 0,3$ στη βαθμολογία HAQ-DI από την έναρξη της μελέτης ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στη βαθμολογία HAQ-DI από την αρχική τιμή διατηρήθηκε μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100.

Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες DLQI στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24, η οποία διατηρήθηκε μέχρι τις Εβδομάδες 52 και 100. Στη Μελέτη 2 για την PsA παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις βαθμολογίες Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας για Χρόνια Νόσο - Κόπωση (FACIT-F) στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο την Εβδομάδα 24. Το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κλινικά σημαντική βελτίωση στην κόπωση (4 μονάδες στη FACIT-F) ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερο στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις στις βαθμολογίες FACIT διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ουστεκινουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Παιδιατρική ψωρίαση κατά πλάκας

Η ουστεκινουμάμπη έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τα σημεία και τα συμπτώματα, και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και άνω με ψωρίαση κατά πλάκας.

Εφηβοί ασθενείς (ηλικίας 12-17 ετών)

Η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμης μελετήθηκε σε 110 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12 έως 17 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, σε μια πολυκεντρική, φάσης 3, τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (CADMUS). Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε εικονικό φάρμακο (n = 37), ή τη συνιστώμενη δόση της ουστεκινουμάμης (βλέπε παράγραφο 4.2, n = 36) ή το ήμισυ της συνιστώμενης δόσης της ουστεκινουμάμης (n = 37) με υποδόρια ένεση στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από λήψη κάθε 12 εβδομάδες (q12w). Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο άλλαξαν σε λήψη ουστεκινουμάμης.

Οι ασθενείς με PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 και προσβολή BSA τουλάχιστον 10%, που ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία, θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Περίπου το 60% των ασθενών είχαν προηγουμένως εκτεθεί σε συμβατική συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Περίπου το 11% των ασθενών είχαν προηγούμενη έκθεση σε βιολογικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο στην Εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το PASI 75, το PASI 90, την αλλαγή από την αρχική τιμή στον Παιδιατρικό Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (CDLQI), την αλλαγή από την αρχική τιμή στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας PedsQL (Απογραφή Παιδιατρικής Ποιότητας Ζωής) στην Εβδομάδα 12. Την Εβδομάδα 12, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμη έδειξαν σημαντικά μεγαλύτερη βελτίωση στην ψωρίαση και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (Πίνακας 6).

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για αποτελεσματικότητα μέχρι και 52 εβδομάδες μετά την πρώτη χορήγηση του υπό μελέτη παράγοντα. Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο και το ποσοστό που πέτυχαν PASI 75 έδειξε διαφορά μεταξύ της ομάδας που έλαβε ουστεκινουμάμη και της ομάδας με το εικονικό φάρμακο κατά την πρώτη μετά την έναρξη επίσκεψη στην Εβδομάδα 4, φθάνοντας στο μέγιστο την Εβδομάδα 12. Οι βελτιώσεις στην PGA, την PASI, τον CDLQI και την PedsQL διατηρήθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 52 (Πίνακας 6).

Πίνακας 6: Περίληψη των πρωτευνόντων και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων στην Εβδομάδα 12 και στην Εβδομάδα 52

Μελέτη Παιδιατρικής Ψωρίασης (CADMUS) (Ηλικίας 12-17 ετών)			
	Εβδομάδα 12		Εβδομάδα 52
	Εικονικό φάρμακο	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμης	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμης
	N (%)	N (%)	N (%)
Αριθμός τυχαιοποιημένων ασθενών	37	36	35
PGA			
PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη νόσο (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA χωρίς (0) νόσο	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 75	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 90	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 100	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI βαθμού 0 ή 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^γ	20 (57,1%)

PedsQL			
Αλλαγή από την αρχική τιμή Μέσος όρος (τυπική απόκλιση-SD) ^δ	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^ε	7,26 (10,92)

^α $p < 0,001$

^β CDLQI: Ο CDLQI είναι ένας δερματολογικός δείκτης για να εκτιμηθεί η επίδραση ενός προβλήματος του δέρματος στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η βαθμολογία CDLQI 0 ή 1 καταδεικνύει τη μη επίδραση στην ποιότητα της ζωής του παιδιού.

^γ $p = 0,002$

^δ PedsQL: Η Συνολική Βαθμολογία της Κλίμακας PedsQL είναι μια γενική μέτρηση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής που έχει αναπτυχθεί για χρήση σε παιδιά και εφήβους.

^ε $p = 0,028$

Κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο περίοδο έως και την Εβδομάδα 12, η αποτελεσματικότητα τόσο στην ομάδα με τη συνιστώμενη δόση όσο και στην ομάδα με τη μισή συνιστώμενη δόση ήταν γενικά συγκρίσιμες στο πρωτεύον καταληκτικό σημείο (69,4% και 67,6% αντίστοιχα), αν και υπήρχε ένδειξη μιας δοσοεξαρτώμενης απόκρισης για κριτήρια υψηλότερου επιπέδου αποτελεσματικότητας (π.χ. PGA χωρίς νόσο (0), PASI 90). Μετά την Εβδομάδα 12, η αποτελεσματικότητα ήταν γενικά υψηλότερη και διατηρήθηκε καλύτερα στην ομάδα με τη συνιστώμενη δόση σε σύγκριση με την ομάδα με τη μισή συνιστώμενη δόση, στην οποία παρατηρήθηκε πιο συχνά μια μέτρια απώλεια της αποτελεσματικότητας προς το τέλος του κάθε μεσοδιαστήματος χορήγησης των 12 εβδομάδων. Τα προφίλ ασφάλειας της συνιστώμενης δόσης και της μισής συνιστώμενης δόσης ήταν συγκρίσιμα.

Παιδιά (ηλικίας 6-11 ετών)

Η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης μελετήθηκε σε 44 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας σε μία ανοικτής επισημάνσης, μονού σκέλους, πολυκεντρική φάση 3, μελέτη (CADMUS Jr.). Οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη δόση της ουστεκινουμάμπης (βλέπε παραγραφο 4.2, $n = 44$) χορηγούμενη με υποδόρια ένεση τις εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενη από χορήγηση δόσεων κάθε 12 εβδομάδες (q12w).

Οι ασθενείς με $PASI \geq 12$, $PGA \geq 3$ και προσβεβλημένη BSA τουλάχιστον 10%, που ήταν υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία, θεωρήθηκαν κατάλληλοι για τη μελέτη. Περίπου το 43% των ασθενών είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε συμβατική συστηματική θεραπεία ή φωτοθεραπεία. Περίπου το 5% των ασθενών είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε βιολογικούς παράγοντες.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο στην εβδομάδα 12. Τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιελάμβαναν το PASI 75, το PASI 90 και την αλλαγή από την αρχική τιμή στον Παιδιατρικό Δερματολογικό Δείκτη Ποιότητας Ζωής (CDLQI) στην εβδομάδα 12. Την εβδομάδα 12, οι συμμετέχοντες που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη εμφάνισαν κλινικά σημαντικές βελτιώσεις στην ψωρίαση και την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής (Πίνακας 7).

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν ως προς την αποτελεσματικότητα μέχρι και 52 εβδομάδες μετά την πρώτη χορήγηση του υπό μελέτη παράγοντα. Το ποσοστό των ασθενών με βαθμολογία PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη (1) νόσο την εβδομάδα 12 ήταν 77,3%. Αποτελεσματικότητα (ορίζεται ως PGA 0 ή 1) παρατηρήθηκε ήδη από την πρώτη επίσκεψη μετά την έναρξη της μελέτης την εβδομάδα 4 και το ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν βαθμολογία PGA 0 ή 1 αυξήθηκε έως την εβδομάδα 16 και στη συνέχεια παρέμεινε σχετικά σταθερό έως την εβδομάδα 52. Οι βελτιώσεις στην PGA, PASI και CDLQI διατηρήθηκαν μέχρι την εβδομάδα 52 (Πίνακας 7).

Πίνακας 7: Σύνοψη πρωτεύοντος και δευτερευόντων καταληκτικών σημείων την εβδομάδα 12 και την εβδομάδα 52

Μελέτη Παιδιατρικής Ψωρίασης (CADMUS Jr.) (Ηλικία 6-11 ετών)		
	Εβδομάδα 12	Εβδομάδα 52
	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμπης	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμάμπης
	N (%)	N (%)

Ασθενείς που εντάχθηκαν	44	41
PGA		
PGA χωρίς (0) ή με ελάχιστη νόσο (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA χωρίς (0) νόσο	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 75	37 (84,1%)	36 (87,8%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 90	28 (63,6%)	29 (70,7%)
Ασθενείς με ανταπόκριση PASI 100	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Ασθενείς με CDLQI > 1 στην έναρξη της μελέτης	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ή 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: Ο CDLQI είναι ένα δερματολογικό εργαλείο για την αξιολόγηση της επίδρασης ενός προβλήματος του δέρματος στη σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής στον παιδιατρικό πληθυσμό. Η βαθμολογία CDLQI 0 ή 1 καταδεικνύει τη μη επίδραση στην ποιότητα της ζωής του παιδιού.

Νόσος του Crohn

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκαν σε τρεις τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή νόσο του Crohn (βαθμολογία στο Δείκτη Ενεργότητας της Νόσου του Crohn [CDAI] ≥ 220 και ≤ 450). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιλάμβανε δύο μελέτες 8 εβδομάδων ενδοφλέβιας επαγωγής (UNITI-1 και UNITI-2), ακολουθούμενες από μια μελέτη 44 εβδομάδων υποδόριας τυχαιοποιημένης απόσυρσης συντήρησης (IM-UNITI), που αντιπροσώπευαν 52 εβδομάδες θεραπείας.

Οι μελέτες επαγωγής περιλάμβαναν 1409 (UNITI-1, n = 769, UNITI-2 n = 640) ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και για τις δύο μελέτες επαγωγής ήταν το ποσοστό συμμετεχόντων με κλινική ανταπόκριση (ορίστηκε ως μείωση της βαθμολογίας CDAI ≥ 100 βαθμούς) την εβδομάδα 6. Δεδομένα αποτελεσματικότητας συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν έως την εβδομάδα 8 και για τις δύο μελέτες. Η ταυτόχρονη χορήγηση από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, αμινοσαλικυλικών και αντιβιοτικών επιτρεπόταν και 75% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Και στις δύο μελέτες, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της συνιστώμενης διαβαθμισμένης (tiered) δόσης των περίπου 6 mg/kg (βλ. παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση), μια σταθερή δόση 130 mg ουστεκινουμάμπης ή εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 0.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-1 είχαν αποτύχει ή είχαν εμφανίσει δυσανεξία σε προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα. Περίπου 48% των ασθενών είχαν αποτύχει με 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα και 52% είχαν αποτύχει με 2 ή 3 προηγούμενες θεραπείες με αντι-TNFα. Σε αυτήν τη μελέτη, 29,1% των ασθενών είχαν ανεπαρκή αρχική ανταπόκριση (πρωτεύοντως μη ανταποκρινόμενοι), 69,4% ανταποκρίθηκαν αλλά έχασαν την ανταπόκριση (δευτερευόντως μη ανταποκρινόμενοι) και 36,4% είχαν δυσανεξία στις θεραπείες με αντι-TNFα.

Οι ασθενείς στη μελέτη UNITI-2 είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία συμβατική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών ή των ανοσορρυθμιστικών παραγόντων, και είτε δεν είχαν λάβει στο παρελθόν αντι-TNF-α (68,6%) είτε είχαν λάβει στο παρελθόν θεραπεία με αντι-TNFα αλλά δεν απέτυχαν (31,4%).

Τόσο στη μελέτη UNITI-1 όσο και στη μελέτη UNITI-2, το ποσοστό των ασθενών που εμφάνιζε κλινική ανταπόκριση και ύφεση ήταν σημαντικά μεγαλύτερο στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης έναντι του εικονικού φαρμάκου (Πίνακας 8). Η κλινική ανταπόκριση και η ύφεση ήταν σημαντικές ήδη από την εβδομάδα 3 στους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη και συνέχισαν να

βελτιώνονται έως την εβδομάδα 8. Σε αυτές τις μελέτες επαγωγής, η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη και διατηρήθηκε περισσότερο στην ομάδα της διαβαθμισμένης δόσης, σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε τη δόση των 130 mg, και συνεπώς η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 8: Επαγωγή κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη UNITI-1 και στη μελέτη UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Εικονικό φάρμακο N = 247	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμά μπης N = 249	Εικονικό φάρμακο N = 209	Συνιστώμενη δόση ουστεκινουμά μπης N = 209
Κλινική Ύφεση, εβδομάδα 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Κλινική Ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Κλινική Ανταπόκριση (100 βαθμοί), εβδομάδα 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ανταπόκριση 70 Βαθμών, εβδομάδα 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ανταπόκριση 70 Βαθμών, εβδομάδα 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας

CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

Η ανταπόκριση 70 βαθμών ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 70 βαθμούς

* Αποτυχία σε αντι-TNFα

** Αποτυχία στη συμβατική θεραπεία

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Στη μελέτη συντήρησης (IM-UNITI), αξιολογήθηκαν 388 ασθενείς που πέτυχαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών την εβδομάδα 8 της επαγωγής με ουστεκινουμάμπη στις μελέτες UNITI-1 και UNITI-2. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν υποδόρια αγωγή συντήρησης με 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες, 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης, βλ. παράγραφο 4.2).

Σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ασθενών διατήρησαν κλινική ύφεση και ανταπόκριση στις ομάδες που έλαβαν ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλ. Πίνακα 9).

Πίνακας 9: Διατήρηση της κλινικής ανταπόκρισης και ύφεσης στη μελέτη IM-UNITI (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο*	90 mg ουστεκινουμά μπης κάθε 8 εβδομάδες N = 128 [†]	90 mg ουστεκινουμά μπης κάθε 12 εβδομάδες N = 129 [†]
Κλινική Ύφεση	36%	53% ^a	49% ^b
Κλινική Ανταπόκριση	44%	59% ^b	58% ^b
Κλινική Ύφεση Χωρίς Κορτικοστεροειδές	30%	47% ^a	43% ^γ
Κλινική Ύφεση σε ασθενείς: που ήταν σε ύφεση κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^γ	57% (41/72)
που δεν έχουν λάβει στο παρελθόν αντι- TNFα	49% (25/51)	65% (34/52) ^γ	57% (30/53)

που εισήχθησαν από τη μελέτη CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
--	-------------	-------------	-------------

Η κλινική ύφεση ορίζεται ως βαθμολογία CDAI < 150. Η κλινική ανταπόκριση ορίζεται ως μείωση της βαθμολογίας CDAI κατά τουλάχιστον 100 βαθμούς ή ως παρουσία κλινικής ύφεσης

* Η ομάδα του εικονικού φαρμάκου περιλάμβανε ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν ανταπόκριση στην ουστεκινουμάμπη και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν εικονικό φάρμακο κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

† Ασθενείς που εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση 100 βαθμών στην ουστεκινουμάμπη κατά την έναρξη της θεραπείας συντήρησης

‡ Ασθενείς που απέτυχαν με τη συμβατική θεραπεία αλλά όχι με τη θεραπεία με αντι-TNFα

§ Ασθενείς που εμφανίζουν ανθεκτικότητα/δυσανεξία στους αντι-TNFα

^α $p < 0,01$

^β $p < 0,05$

^γ ονομαστικά σημαντικό ($p < 0,05$)

Στη μελέτη IM-UNITI, 29 από τους 129 ασθενείς δεν διατήρησαν την ανταπόκριση στην ουστεκινουμάμπη με τη λήψη θεραπείας κάθε 12 εβδομάδες και επιτράπηκε η προσαρμογή της δόσης ώστε να λάβουν ουστεκινουμάμπη κάθε 8 εβδομάδες. Απώλεια ανταπόκρισης ορίστηκε ως, βαθμολογία CDAI με βαθμούς ≥ 220 και αύξηση ≥ 100 βαθμών από την βαθμολογία CDAI κατά την έναρξη. Σε αυτούς τους ασθενείς, κλινική ύφεση επιτεύχθηκε σε 41,4% των ασθενών 16 εβδομάδες μετά την προσαρμογή της δόσης.

Οι ασθενείς που δεν εμφάνιζαν κλινική ανταπόκριση στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 8 των μελετών επαγωγής UNITI-1 και UNITI-2 (476 ασθενείς) εισήχθησαν στο μη τυχαιοποιημένο τμήμα της μελέτης συντήρησης (IM-UNITI) και έλαβαν μια υποδόρια ένεση 90 mg ουστεκινουμάμπης σε αυτό το χρονικό σημείο. Οκτώ εβδομάδες αργότερα, 50,5% των ασθενών πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και συνέχισαν να λαμβάνουν τη δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες – από αυτούς τους ασθενείς που συνέχισαν τη δόση συντήρησης, η πλειοψηφία διατήρησαν την ανταπόκριση (68,1%) και πέτυχε ύφεση (50,2%) την εβδομάδα 44, σε ποσοστά που ήταν παρόμοια με τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν αρχικά στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη.

Από τους 131 ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην επαγωγή με ουστεκινουμάμπη, και που τυχαιοποιήθηκαν στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου στην έναρξη της μελέτης συντήρησης, 51 έχασαν στη συνέχεια την ανταπόκριση και έλαβαν 90 mg ουστεκινουμάμπης υποδορίως κάθε 8 εβδομάδες. Η πλειοψηφία των ασθενών που έχασαν την ανταπόκριση και ξαναξεκίνησαν την ουστεκινουμάμπη το έκαναν αυτό εντός 24 εβδομάδων από την έγχυση επαγωγής. Από αυτούς τους 51 ασθενείς, 70,6% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση και 39,2% πέτυχαν κλινική ύφεση 16 εβδομάδες μετά τη λήψη της πρώτης υποδορίας δόσης της ουστεκινουμάμπης.

Στη μελέτη IM-UNITI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη έως την εβδομάδα 44 ήταν κατάλληλοι για να συνεχίσουν τη θεραπεία σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 567 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη στη μελέτη επέκτασης, η κλινική ύφεση και η ανταπόκριση γενικά διατηρήθηκαν έως την εβδομάδα 252 τόσο στους ασθενείς που είχαν αποτύχει με θεραπείες -TNF όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με συμβατικές θεραπείες.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 5 έτη σε ασθενείς με Νόσο του Crohn.

Ενδοσκόπηση

Η ενδοσκοπική εικόνα του βλεννογόνου αξιολογήθηκε σε μια υπομελέτη σε 252 ασθενείς που είχαν κατάλληλη ενδοσκοπική ενεργότητα της νόσου στην έναρξη. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν η μεταβολή, σε σχέση με την έναρξη, στην Απλοποιημένη Βαθμολογία Ενδοσκοπικής Βαρύτητας Νόσου για τη νόσο του Crohn (SES-CD), μια σύνθετη βαθμολογία σε 5 ειλεο-κολικά τμήματα, που περιλαμβάνει την παρουσία/το μέγεθος ελκών, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που καλύπτεται από έλκη, το ποσοστό βλεννογονικής επιφάνειας που προσβάλλεται από άλλες βλάβες και την παρουσία/τον τύπο στένωσης/στενωμάτων. Την εβδομάδα 8, μετά από μια εφάπαξ δόση επαγωγής, η μεταβολή της βαθμολογίας SES-CD ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης ($n = 155$, μέση μεταβολή = -2,8) από ό,τι στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου ($n = 97$, μέση μεταβολή = -0,7, $p = 0,012$).

Ανταπόκριση συριγγίων

Σε μια υποομάδα ασθενών με παροχετευόμενα συρίγγια στην έναρξη (8,8%, n = 26), 12/15 (80%) από τους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη πέτυχαν ανταπόκριση των συριγγίων σε διάστημα 44 εβδομάδων (ορίστηκε ως $\geq 50\%$ μείωση του αριθμού των παροχετευόμενων συριγγίων, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης επαγωγής), έναντι 5/11 (45,5%) από τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία

Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και το ερωτηματολόγιο SF-36. Την εβδομάδα 8, οι ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη παρουσίασαν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερες και κλινικά σημαντικές βελτιώσεις της συνολικής βαθμολογίας IBDQ και της Συνοπτικής Βαθμολογίας της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 τόσο στη μελέτη UNIFI-1 όσο και στη μελέτη UNIFI-2, καθώς και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36 στη μελέτη UNIFI-2, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Οι βελτιώσεις αυτές γενικά διατηρήθηκαν καλύτερα στους ασθενείς που λάμβαναν ουστεκινουμάμπη στη μελέτη IM-UNIFI έως την εβδομάδα 44, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία γενικά διατηρήθηκε στη διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 252.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης αξιολογήθηκαν σε δύο τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με μετρίως έως σοβαρά ενεργή ελκώδη κολίτιδα (βαθμολογία Mayo 6 έως 12, επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης ≥ 2). Το πρόγραμμα κλινικής ανάπτυξης περιελάμβανε μία μελέτη επαγωγής με ενδοφλέβια θεραπεία (αναφέρεται ως UNIFI-I) διάρκειας έως 16 εβδομάδων, ακολουθούμενη από μία διάρκειας 44 εβδομάδων τυχαιοποιημένη μελέτη υποδοριώς χορηγούμενης θεραπείας συντήρησης με απόσυρση (αναφέρεται ως UNIFI-M), αντιπροσωπεύοντας τουλάχιστον 52 εβδομάδες θεραπείας.

Τα αποτελέσματα για την αποτελεσματικότητα που παρουσιάζονται για τις μελέτες UNIFI-I και UNIFI-M βασίστηκαν σε κεντρική αξιολόγηση των ενδοσκοπήσεων.

Στη μελέτη UNIFI-I συμπεριλήφθηκαν 961 ασθενείς. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο για τη μελέτη επαγωγής ήταν το ποσοστό των συμμετεχόντων σε κλινική ύφεση την εβδομάδα 8. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση είτε της συνιστώμενης διαβαθμισμένης δόσης των 6 mg/kg περίπου (βλ. Πίνακα 1, παράγραφο 4.2), είτε μίας σταθερής δόσης 130 mg ουστεκινουμάμπης ή εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 0.

Επιτρεπόταν η ταυτόχρονη λήψη δόσεων από στόματος κορτικοστεροειδών, ανοσορρυθμιστικών και αμινοσαλικυλικών και το 90% των ασθενών συνέχισαν να λαμβάνουν τουλάχιστον ένα από αυτά τα φάρμακα. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν έπρεπε να είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία (κορτικοστεροειδή ή ανοσορρυθμιστικοί παράγοντες) ή σε τουλάχιστον έναν βιολογικό παράγοντα (έναν ανταγωνιστή του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη). Το 49% των ασθενών είχαν αποτυχία σε συμβατική θεραπεία, αλλά όχι σε βιολογικό παράγοντα (εκ των οποίων το 94% δεν είχαν λάβει θεραπεία με βιολογικό παράγοντα στο παρελθόν). Το 51% των ασθενών είχαν εμφανίσει αποτυχία ή δυσανεξία σε έναν βιολογικό παράγοντα. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 προηγούμενη θεραπεία με αντι-TNFα (εκ των οποίων το 48% ήταν ασθενείς που δεν ανταποκρίθηκαν στην πρώτη θεραπεία) και το 17% είχαν αποτυχία σε τουλάχιστον 1 θεραπεία με αντι-TNFα και βεδολιζουμάμπη.

Στη μελέτη UNIFI-I ένα σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση στην ομάδα θεραπείας με ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο την εβδομάδα 8 (Πίνακας 10). Ήδη από την Εβδομάδα 2, την πρώτη προγραμματισμένη επίσκεψη στη μελέτη, και σε κάθε επίσκεψη στη συνέχεια, ένα μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών που έλαβαν ουστεκινουμάμπη δεν είχαν αιμορραγία από το ορθό ή πέτυχαν φυσιολογική συχνότητα κενώσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σημαντικές διαφορές στην μερική βαθμολογία Mayo και στη συμπτωματική

ύφεση μεταξύ ουστεκινουμάμπης και εικονικού φαρμάκου παρατηρήθηκαν ήδη από την Εβδομάδα 2.

Η αποτελεσματικότητα ήταν υψηλότερη στην ομάδα της διαβαθμισμένης δόσης (6 mg/kg) σε σύγκριση με την ομάδα της δόσης των 130 mg σε επιλεγμένα καταληκτικά σημεία και, ως εκ τούτου, η διαβαθμισμένη δόση είναι η συνιστώμενη ενδοφλέβια δόση επαγωγής.

Πίνακας 10: Σύνοψη των κύριων εκβάσεων της αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-I (Εβδομάδα 8)

	Εικονικό φάρμακο N = 319	Συνιστώμενη δόση της ουστεκινουμάμπης^ε N = 322
Κλινική Ύφεση*	5%	16% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	9% (15/158)	19% (29/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	0% (0/47)	10% (6/58) ^γ
Κλινική Ανταπόκριση[§]	31%	62% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	35% (56/158)	67% (104/156) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	28% (13/47)	52% (30/58) ^γ
Βλεννογονική Επούλωση[†]	14%	27% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	21% (33/158)	33% (52/156) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία	7% (11/161)	21% (35/166) ^β
Συμπτωματική Ύφεση[‡]	23%	45% ^β
Συνδυασμένη Συμπτωματική Ύφεση και Βλεννογονική Επούλωση[‡]	8%	21% ^β

^ε Δόση έγχυσης της ουστεκινουμάμπης χρησιμοποιώντας το βασισμένο στο σωματικό βάρος δοσολογικό σχήμα που αναφέρεται στον Πίνακα 1.

* Ως κλινική ύφεση ορίζεται η βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία > 1 .

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά $\geq 30\%$ και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκοπία 0 ή 1.

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

‡ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκοπία 0 ή 1.

^α $p < 0,001$.

^β Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,001$)

^γ Ονομαστικά σημαντική ($p < 0,05$)

Στη μελέτη UNIFI-M αξιολογήθηκαν 523 ασθενείς οι οποίοι πέτυχαν κλινική ανταπόκριση με εφάπαξ IV χορήγηση ουστεκινουμάμπης στη μελέτη UNIFI-I. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν υποδορίως χορηγούμενο σχήμα συντήρησης με είτε 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες, είτε 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο για 44 εβδομάδες (για τη συνιστώμενη δοσολογία συντήρησης ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2 της ΠΧΠ του Eksunbi ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα).

Σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών ήταν σε κλινική ύφεση και στις δύο ομάδες θεραπείας με ουστεκινουμάμπη σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 44 (βλέπε Πίνακα 11).

Πίνακας 11: Σύνοψη των κύριων μέτρων αποτελεσματικότητας στη μελέτη UNIFI-M (εβδομάδα 44, 52 εβδομάδες από την έναρξη της δόσης επαγωγής)

	Εικονικό φάρμακο * N = 175	90 mg ουστεκινουμά μης κάθε 8 εβδομάδες N = 176	90 mg ουστεκινουμά μης κάθε 12 εβδομάδες N = 172
Κλινική Ύφεση**	24%	44% ^α	38% ^β
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	31% (27/87)	48% (41/85) ^δ	49% (50/102) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^γ	23% (16/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	15% (4/27)	33% (7/21) ^ε	23% (5/22) ^ε
Διατήρηση της Κλινικής Ανταπόκρισης έως την εβδομάδα 44 [§]	45%	74% ^α	68% ^α
Σε ασθενείς που απέτυχαν με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα	51% (44/87)	78% (66/85) ^γ	77% (78/102) ^γ
Σε ασθενείς που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^γ	56% (39/70) ^δ
Σε ασθενείς που απέτυχαν και με TNF και με βεδολιζουμάμπη	41% (11/27)	67% (14/21) ^ε	50% (11/22) ^ε
Βλεννογονική Επούλωση [†]	29%	51% ^α	44% ^β
Διατήρηση της Κλινικής Ύφεσης έως την εβδομάδα 44 [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^γ
Κλινική Ύφεση Ύχωρίς Κορτικοστεροειδή [€]	23%	42% ^α	38% ^β
Διαρκής Ύφεση ^ι	35%	57% ^γ	48% ^δ
Συμπτωματική Ύφεση [‡]	45%	68% ^γ	62% ^δ
Συνδυασμένη Συμπτωματική Ύφεση και Βλεννογονική Επούλωση [‡]	28%	48% ^γ	41% ^δ

* Μετά την ανταπόκριση σε IV ουστεκινουμάμπη.

** Ως κλινική ύφεση ορίζεται βαθμολογία Mayo ≤ 2 βαθμούς, χωρίς καμία επιμέρους βαθμολογία > 1.

§ Ως κλινική ανταπόκριση ορίζεται η μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στη βαθμολογία Mayo κατά ≥ 30% και ≥ 3 βαθμούς, είτε με μείωση, σε σχέση με την έναρξη της μελέτης, στην επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό ≥ 1 είτε με επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 ή 1.

¥ Ένας ανταγωνιστής του TNFα και/ή βεδολιζουμάμπη.

† Ως βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

£ Η διατήρηση της κλινικής ύφεσης έως την Εβδομάδα 44 ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση έως την Εβδομάδα 44 μεταξύ των ασθενών που είναι σε κλινική ύφεση στην έναρξη της θεραπείας συντήρησης.

€ Η κλινική ύφεση χωρίς κορτικοστεροειδή ορίζεται ως οι ασθενείς που είναι σε κλινική ύφεση χωρίς να λαμβάνουν κορτικοστεροειδή την Εβδομάδα 44

ι Ως διαρκής ύφεση ορίζεται η μερική ύφεση κατά Mayo σε ≥ 80% του συνόλου των επισκέψεων πριν από την Εβδομάδα 44 και η μερική ύφεση κατά Mayo στην τελευταία επίσκεψη (Εβδομάδα 44).

‡ Ως συμπτωματική ύφεση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία Mayo για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1 και επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0.

‡ Ως συνδυασμένη συμπτωματική ύφεση και βλεννογονική επούλωση ορίζεται επιμέρους βαθμολογία για τη συχνότητα κενώσεων 0 ή 1, επιμέρους βαθμολογία για την αιμορραγία από το ορθό 0 και επιμέρους βαθμολογία για την ενδοσκόπηση 0 ή 1.

^α p < 0,001

^β p < 0,05

^γ Ονομαστικά σημαντική (p < 0,001)

^δ Ονομαστικά σημαντική (p < 0,05)

^ε Μη στατιστικά σημαντικό

Η ευεργετική επίδραση της ουστεκινουμάμπης στην κλινική ανταπόκριση, την βλεννογονική

επούλωση και την κλινική ύφεση παρατηρήθηκε κατά τη θεραπεία επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης τόσο σε ασθενείς οι οποίοι είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία αλλά όχι με βιολογικό παράγοντα, όσο και σε εκείνους που είχαν αποτύχει με μία τουλάχιστον προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα, συμπεριλαμβανομένων και των πρωτευόντως μη ανταποκριθέντων ασθενών σε θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα. Ευεργετική επίδραση παρατηρήθηκε επίσης κατά τη θεραπεία επαγωγής σε ασθενείς που είχαν αποτύχει με τουλάχιστον μία προηγούμενη θεραπεία με ανταγωνιστή του TNFα και βεδολιζουμάμπη, ωστόσο ο αριθμός των ασθενών σε αυτή την υποομάδα ήταν πολύ μικρός για να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα σχετικά με την ευεργετική επίδραση σε αυτή την ομάδα κατά τη θεραπεία συντήρησης.

Ανταποκριθέντες σε θεραπεία επαγωγής με ουστεκινουμάμπη την Εβδομάδα 16

Στους ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη και δεν εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, χορηγήθηκε ουστεκινουμάμπη στην δόση των 90 mg SC την εβδομάδα 8 (36% των ασθενών). Από αυτούς τους ασθενείς, το 9% εκείνων που είχαν αρχικά τυχαιοποιηθεί στη συνιστώμενη δόση επαγωγής πέτυχαν κλινική ύφεση και το 58% πέτυχαν κλινική ανταπόκριση την Εβδομάδα 16.

Οι ασθενείς που δεν πέτυχαν κλινική ανταπόκριση κατά τη θεραπεία επαγωγής με ουστεκινουμάμπη την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I αλλά εμφάνισαν ανταπόκριση την εβδομάδα 16 (157 ασθενείς), εντάχθηκαν στο μη τυχαιοποιημένο μέρος της μελέτης UNIFI-M και συνέχισαν να λαμβάνουν δόση συντήρησης κάθε 8 εβδομάδες. Μεταξύ των ασθενών αυτών, η πλειοψηφία (62%) διατήρησαν την ανταπόκριση και το 30% πέτυχαν ύφεση την εβδομάδα 44.

Μελέτη Επέκτασης

Στην UNIFI, οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν την μελέτη έως την εβδομάδα 44, ήταν επιλέξιμοι για συνέχιση της θεραπείας σε μία μελέτη επέκτασης. Μεταξύ των 400 ασθενών που εισήλθαν και έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κάθε 12 ή 8 εβδομάδες στη μελέτη επέκτασης, η συμπτωματική ύφεση γενικά διατηρήθηκε έως την εβδομάδα 200 για τους ασθενείς που είχαν αποτύχει με συμβατική θεραπεία (αλλά όχι με βιολογική θεραπεία) και για εκείνους που απέτυχαν με βιολογική θεραπεία, συμπεριλαμβανομένων και εκείνων που απέτυχαν τόσο με αντι-TNF όσο και με βεδολιζουμάμπη. Μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 4 χρόνια θεραπείας με ουστεκινουμάμπη και αξιολογήθηκαν χρησιμοποιώντας την πλήρη βαθμολογία Mayo την εβδομάδα συντήρησης 200, το 74,2% (69/93) και το 68,3% (41/60) διατήρησαν την βλεννογονική επούλωση και την κλινική ύφεση, αντίστοιχα.

Η ανάλυση ασφάλειας που περιελάμβανε 457 ασθενείς (1289,9 ανθρωποέτη) που παρακολουθήθηκαν έως και 220 εβδομάδες έδειξε ένα προφίλ ασφάλειας μεταξύ της εβδομάδας 44 και 220 που ήταν συγκρίσιμο με αυτό που παρατηρήθηκε έως την εβδομάδα 44.

Δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας σε αυτή τη μελέτη επέκτασης με θεραπεία διάρκειας έως 4 έτη σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα.

Ενδοσκοπική Ομαλοποίηση

Ως ενδοσκοπική ομαλοποίηση ορίστηκε ως επιμέρους βαθμολογία ενδοσκόπησης Mayo 0 και παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I. Την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M αυτή επετεύχθη στο 24% και 29% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη κάθε 12 ή 8 εβδομάδες, αντίστοιχα, σε σύγκριση με το 18% των ασθενών στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Ιστολογική και Ιστολογική-Ενδοσκοπική Βλεννογονική Επούλωση

Η ιστολογική επούλωση (οριζόμενη ως διήθηση ουδετερόφιλων σε < 5% των κρυπτών, μη καταστροφή των κρυπτών και απουσία διαβρώσεων, εξελκώσεων ή κοκκιώδους ιστού) αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I και την Εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Την εβδομάδα 8, μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια δόση επαγωγής, σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά ασθενών στην ομάδα της συνιστώμενης δόσης πέτυχαν ιστολογική επούλωση (36%) σε σύγκριση με τους ασθενείς στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (22%). Την Εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική επούλωση στις ομάδες χορήγησης της ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες (54%) και κάθε 8 εβδομάδες (59%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (33%).

Ένα συνδυαστικό καταληκτικό σημείο ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης, που ορίστηκε ως βλεννογονική επούλωση και ιστολογική επούλωση, αξιολογήθηκε την εβδομάδα 8 στη μελέτη UNIFI-I και την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M. Οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη στη συνιστώμενη δόση εμφάνισαν σημαντικές βελτιώσεις του καταληκτικού σημείου ιστολογικής-ενδοσκοπικής βλεννογονικής επούλωσης την εβδομάδα 8 στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης (18%) σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (9%). Την εβδομάδα 44 παρατηρήθηκε διατήρηση αυτής της επίδρασης με σημαντικά περισσότερους ασθενείς με ιστολογική-ενδοσκοπική βλεννογονική επούλωση στις ομάδες χορήγησης της ουστεκινουμάμπης κάθε 12 εβδομάδες (39%) και κάθε 8 εβδομάδες (46%), σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (24%).

Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής

Η σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε με το Ερωτηματολόγιο για τη Φλεγμονώδη Νόσο του Εντέρου (IBDQ) και τα ερωτηματολόγια SF-36 και EuroQoL-5D (EQ-5D).

Την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά μεγαλύτερη και κλινικά σημαντική βελτίωση στη συνολική βαθμολογία του IBDQ, στο EQ-5D και στη VAS του EQ-5D, στη Συνοπτική Βαθμολογία της Ψυχικής Συνιστώσας του SF-36 και στη Συνοπτική Βαθμολογία της Σωματικής Συνιστώσας του SF-36, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Αυτές οι βελτιώσεις διατηρήθηκαν στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη στη μελέτη UNIFI-M έως την εβδομάδα 44. Η βελτίωση στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής όπως αυτή μετρήθηκε από το IBDQ και το SF-36 γενικά διατηρήθηκε κατά την διάρκεια της επέκτασης έως την εβδομάδα 200.

Οι ασθενείς που έλαβαν ουστεκινουμάμπη εμφάνισαν σημαντικά περισσότερες βελτιώσεις της παραγωγικότητας στην εργασία, όπως αξιολογήθηκε από τις μεγαλύτερες μειώσεις στη συνολική μείωση της παραγωγικότητας στην εργασία και στη μείωση των δραστηριοτήτων βάσει του ερωτηματολογίου WPAI-GH, σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Νοσηλείες και σχετιζόμενες με την ελκώδη κολίτιδα (UC) χειρουργικές επεμβάσεις

Έως την εβδομάδα 8 της μελέτης UNIFI-I, τα ποσοστά των συμμετεχόντων με σχετιζόμενες με την UC νοσηλείες ήταν σημαντικά χαμηλότερα για τους συμμετέχοντες στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης χορηγούμενου στη συνιστώμενη δόση (1,6%, 5/322) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (4,4%, 14/319) και κανένας από τους συμμετέχοντες που έλαβαν ουστεκινουμάμπη στη συνιστώμενη δόση επαγωγής δεν υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση συγκριτικά με το 0,6% (2/319) των συμμετεχόντων στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου.

Έως την εβδομάδα 44 της μελέτης UNIFI-M, παρατηρήθηκε σημαντικά χαμηλότερος αριθμός σχετιζόμενων με UC νοσηλείων στους συμμετέχοντες στις ομάδες της ουστεκινουμάμπης συνδυαστικά (2,0%, 7/348) σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (5,7%, 10/175). Αριθμητικά μικρότερος αριθμός συμμετεχόντων στην ομάδα της ουστεκινουμάμπης (0,6%, 2/348) υπεβλήθη σε σχετιζόμενη με την UC χειρουργική επέμβαση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (1,7%, 3/175) έως την εβδομάδα 44.

Ανοσογονικότητα

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη ενδέχεται να αναπτυχθούν αντισώματα έναντι της ουστεκινουμάμπης και τα περισσότερα είναι εξουδετερωτικά. Ο σχηματισμός αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης σχετίζεται τόσο με αυξημένη κάθαρση όσο και με μειωμένη αποτελεσματικότητα της ουστεκινουμάμπης, εξαιρουμένων των ασθενών με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα στους οποίους δεν παρατηρήθηκε μείωση στην αποτελεσματικότητα. Δεν υπάρχει προφανής συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης και της εμφάνισης αντιδράσεων στη θέση της ένεσης.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με την ουστεκινουμάμπη σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του

παιδιατρικού πληθυσμού για τη νόσο του Crohn και την ελκώδη κολίτιδα (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης στον ορό (t_{max}) ήταν 8,5 ημέρες μετά την εφάπαξ υποδόρια χορήγηση 90 mg σε υγιή άτομα. Οι διάμεσες τιμές t_{max} της ουστεκινουμάμπης έπεται από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση είτε 45 mg είτε 90 mg σε ασθενείς με ψωρίαση ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε υγιή άτομα.

Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα της ουστεκινουμάμπης έπεται από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση εκτιμήθηκε ότι ήταν 57,2% σε ασθενείς με ψωρίαση.

Κατανομή

Ο διάμεσος όγκος της κατανομής κατά τη διάρκεια της τελικής φάσης (V_z) έπεται από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 57 έως 83 ml/kg.

Βιομετασχηματισμός

Η ακριβής μεταβολική οδός της ουστεκινουμάμπης είναι άγνωστη.

Αποβολή

Η διάμεση συστηματική κάθαρση (CL) έπεται από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση κυμάνθηκε από 1,99 έως 2,34 ml/ ημέρα/ kg. Η διάμεση ημίσεια ζωή ($t_{1/2}$) της ουστεκινουμάμπης ήταν κατά προσέγγιση 3 εβδομάδες σε ασθενείς με ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, κυμαινόμενη από 15 έως 32 ημέρες σε όλες τις μελέτες για την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα. Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, η φαινομενική κάθαρση (CL/F) και ο φαινομενικός όγκος κατανομής (V/F) ήταν 0,465 l/ημέρα και 15,7 l αντίστοιχα σε ασθενείς με ψωρίαση. Η CL/F της ουστεκινουμάμπης δεν επηρεάστηκε από το φύλο. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι υπήρξε τάση προς μια μεγαλύτερη κάθαρση της ουστεκινουμάμπης σε ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί μετά τον έλεγχο για αντισώματα στην ουστεκινουμάμπη.

Γραμμικότητα δόσης

Η συστηματική έκθεση της ουστεκινουμάμπης (C_{max} και AUC) αυξήθηκε κατά έναν αναλογικό με τη δόση τρόπο έπεται από μια εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν από 0,09 mg/kg έως 4,5 mg/kg ή έπεται από μια εφάπαξ υποδόρια χορήγηση σε δόσεις που κυμάνθηκαν κατά προσέγγιση από 24 mg έως 240 mg σε ασθενείς με ψωρίαση.

Εφάπαξ δόση έναντι πολλαπλών δόσεων

Το προφίλ συγκέντρωσης στον ορό της ουστεκινουμάμπης σε σχέση με το χρόνο ήταν γενικά προβλέψιμο έπεται από χορηγήσεις εφάπαξ ή πολλαπλών υποδόριων δόσεων. Στους ασθενείς με ψωρίαση, οι συγκεντρώσεις της ουστεκινουμάμπης στον ορό σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκαν μέχρι την Εβδομάδα 28 μετά τις αρχικές υποδόριες δόσεις στις Εβδομάδες 0 και 4 ακολουθούμενες από δόσεις κάθε 12 εβδομάδες. Η διάμεση κατώτατη συγκέντρωση σε σταθερή κατάσταση κυμάνθηκε από 0,21 µg/ml έως 0,26 µg/ml (45 mg) και από 0,47 µg/ml έως 0,49 µg/ml (90 mg). Δεν υπήρξε εμφανής συσσώρευση στη συγκέντρωση της ουστεκινουμάμπης στον ορό σε βάθος χρόνου κατά την υποδόρια χορήγηση κάθε 12 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, μετά από μια ενδοφλέβια δόση ~6 mg/kg, ξεκινώντας από την εβδομάδα 8, χορηγήθηκε υποδόρια δόση συντήρησης 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 ή 12 εβδομάδες. Η συγκέντρωση της ουστεκινουμάμπης σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε έως την έναρξη της δεύτερης δόσης συντήρησης. Σε ασθενείς με νόσο του Crohn οι διάμεσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κυμαίνονταν από 1,97 µg/ml έως 2,24 µg/ml και από 0,61 µg/ml έως 0,76 µg/ml για τα 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες, αντίστοιχως. Σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, οι διάμεσες κατώτατες συγκεντρώσεις σταθερής κατάστασης κυμαίνονταν από 2,69 µg/ml έως 3,09 µg/ml και από 0,92 µg/ml έως 1,19 µg/ml για τα

90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες ή κάθε 12 εβδομάδες. Τα κατώτατα επίπεδα της ουστεκινουμάμπης σε σταθερή κατάσταση τα οποία προέκυψαν από τα 90 mg ουστεκινουμάμπης κάθε 8 εβδομάδες σχετίστηκαν με υψηλότερα ποσοστά κλινικής ύφεσης, σε σύγκριση με τα κατώτατα επίπεδα σε σταθερή κατάσταση μετά από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες.

Επίδραση του βάρους στη φαρμακοκινητική

Σε μια φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ασθενείς με ψωρίαση, το σωματικό βάρος βρέθηκε να είναι η πιο σημαντική συμμεταβλητή που επηρεάζει την κάθαρση της ουστεκινουμάμπης. Η μέση CL/F σε ασθενείς με βάρος > 100 kg ήταν κατά προσέγγιση 55% υψηλότερη σε σύγκριση με των ασθενών με βάρος ≤ 100 kg. Ο μέσος V/F σε ασθενείς με βάρος > 100 kg ήταν κατά προσέγγιση 37% υψηλότερος σε σύγκριση με των ασθενών με βάρος ≤ 100 kg. Οι μέσες κατώτατες συγκεντρώσεις της ουστεκινουμάμπης στον ορό σε ασθενείς με υψηλότερο βάρος (> 100 kg) στην ομάδα των 90 mg ήταν συγκρίσιμες με εκείνες σε ασθενείς με χαμηλότερο βάρος (≤ 100 kg) στην ομάδα των 45 mg. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από μία επιβεβαιωτική φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού στην οποία χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Προσαρμογή της συχνότητας χορήγησης των δόσεων

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, με βάση τα παρατηρούμενα δεδομένα και τις αναλύσεις PK πληθυσμού, οι τυχαίοι συμμετέχοντες που έχασαν την ανταπόκριση στη θεραπεία είχαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις ουστεκινουμάμπης στον ορό σε συνάρτηση με το χρόνο σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες που δεν έχασαν την ανταπόκριση. Στη νόσο του Crohn, η προσαρμογή της δόσης από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες σε 90 mg κάθε 8 εβδομάδες συσχετίστηκε με αύξηση των κατώτατων συγκεντρώσεων της ουστεκινουμάμπης στον ορό και επακόλουθη αύξηση της αποτελεσματικότητας. Στην ελκώδη κολίτιδα, οι βασισμένες σε μοντέλο προσομοιώσεις PK πληθυσμού κατέδειξαν ότι η προσαρμογή της δόσης από 90 mg κάθε 12 εβδομάδες σε κάθε 8 εβδομάδες αναμένεται να οδηγήσει σε αύξηση κατά 3 φορές των κατώτατων συγκεντρώσεων της ουστεκινουμάμπης σε σταθερή κατάσταση. Επιπλέον, βάσει των δεδομένων των κλινικών δοκιμών σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, τεκμηριώθηκε θετική σχέση έκθεσης-ανταπόκρισης μεταξύ των κατώτατων συγκεντρώσεων, της κλινικής ύφεσης και της βλεννογονικής επούλωσης.

Ειδικοί πληθυσμοί

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα φαρμακοκινητικά δεδομένα σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική ή ηπατική λειτουργία. Δεν έχουν διεξαχθεί ειδικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς.

Η φαρμακοκινητική της ουστεκινουμάμπης ήταν γενικά συγκρίσιμη μεταξύ Ασιατών και μη-Ασιατών ασθενών με ψωρίαση και ελκώδη κολίτιδα.

Σε ασθενείς με νόσο του Crohn και ελκώδη κολίτιδα, η μεταβλητότητα στην κάθαρση της ουστεκινουμάμπης επηρεάστηκε από το σωματικό βάρος, τα επίπεδα λευκοματίνης ορού, το φύλο και την παρουσία αντισωμάτων έναντι της ουστεκινουμάμπης, ενώ το σωματικό βάρος ήταν η κύρια συμμεταβλητή που επηρέαζε τον όγκο κατανομής. Επιπλέον, στη νόσο του Crohn, η κάθαρση επηρεάστηκε από την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, την κατάσταση ως προς την αποτυχία TNF ανταγωνιστών και τη φυλή (Ασιατική έναντι μη Ασιατικής). Η επίδραση αυτών των συμμεταβλητών ήταν εντός ±20% της τυπικής τιμής ή της τιμής αναφοράς της αντίστοιχης παραμέτρου PK και, ως εκ τούτου, δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης για αυτές τις συμμεταβλητές. Η ταυτόχρονη χρήση ανοσορρυθμιστικών παραγόντων δεν είχε σημαντική επίδραση στη διάθεση της ουστεκινουμάμπης.

Στη φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού, δεν υπήρξαν ενδείξεις επίδρασης του καπνού ή του οινόπνευματος στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της ουστεκινουμάμπης.

Οι συγκεντρώσεις ουστεκινουμάμπης στον ορό σε παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση ηλικίας 6 έως 17 ετών, που έλαβαν θεραπεία με τη συνιστώμενη με βάση το βάρος δόση ήταν γενικά συγκρίσιμες με εκείνες του ενήλικου πληθυσμού με ψωρίαση που έλαβαν τη δόση των ενηλίκων. Οι συγκεντρώσεις ουστεκινουμάμπης στον ορό σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 12-17 ετών (CADMUS) με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με τη μισή συνιστώμενη με βάση το βάρος δόση ήταν γενικά χαμηλότερες από εκείνες των ενηλίκων.

Ρύθμιση των ενζύμων του CYP450

Οι επιδράσεις της IL-12 ή της IL-23 στη ρύθμιση των ενζύμων του CYP450 αξιολογήθηκαν σε μία μελέτη *in vitro* στην οποία χρησιμοποιήθηκαν ανθρώπινα ηπατοκύτταρα, η οποία έδειξε ότι η IL-12 και/ή η IL-23 σε επίπεδα των 10 ng/ml δεν μετέβαλλαν τις ενζυμικές δραστηριότητες του CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6, ή 3A4, βλέπε παράγραφο 4.5).

Μία φάσης 1, ανοικτής επισήμανσης, μελέτη αλληλεπίδρασης φαρμάκων, Μελέτη CNT01275CRD1003, διεξήχθη για να αξιολογήσει την επίδραση της της ουστεκινουμάμπης στις ενζυμικές δραστηριότητες του κυτοχρώματος P450 μετά από δοσολογία επαγωγής και συντήρησης σε ασθενείς με ενεργή νόσο του Crohn (n=18). Δεν παρατηρήθηκαν κλινικά σημαντικές μεταβολές στην έκθεση της καφεΐνης (υπόστρωμα CYP1A2), της βαρφαρίνης (υπόστρωμα CYP2C9), της ομεπραζόλης (υπόστρωμα CYP2C19), της δεξτρομεθορφάνης (υπόστρωμα CYP2D6) ή της μιδαζολάμης (υπόστρωμα CYP3A) όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με ουστεκινουμάμπη στην εγκεκριμένη συνιστώμενη δοσολογία σε ασθενείς με νόσο του Crohn (βλέπε παράγραφο 4.5).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο (π.χ. τοξικότητα οργάνων) για τον άνθρωπο με βάση τις μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα, συμπεριλαμβανομένων των αξιολογήσεων φαρμακολογικής ασφάλειας. Σε μελέτες αναπτυξιακής τοξικότητας και τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα σε πιθήκους *cynomolgus* δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στους δείκτες αρσενικής γονιμότητας, ούτε γενετικές ανωμαλίες ή αναπτυξιακή τοξικότητα. Δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στους δείκτες θηλυκής γονιμότητας με χρήση ανάλογου αντισώματος των IL-12/23 σε ποντίκια.

Τα επίπεδα δόσεων στις μελέτες σε ζώα ήταν κατά προσέγγιση έως 45 φορές υψηλότερα από την υψηλότερη ισοδύναμη δόση που προορίζεται για χορήγηση σε ασθενείς με ψωρίαση και είχαν ως αποτέλεσμα ανώτατες συγκεντρώσεις στον ορό σε πιθήκους που ήταν περισσότερο από 100 φορές υψηλότερες από εκείνες που παρατηρούνται στους ανθρώπους.

Δεν διεξήχθησαν μελέτες καρκινογένεσης με την ουστεκινουμάμπη λόγω έλλειψης κατάλληλων μοντέλων ενός αντισώματος χωρίς διασταυρούμενη αντίδραση με τις IL-12/23 p40 των τρωκτικών.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Ιστιδίνη
Μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη
Πολυσορβικό 80 (E 433)
Σακχαρόζη
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

6.3 Διάρκεια ζωής

EkSunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
24 μήνες

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
24 μήνες

Μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες μπορούν να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30°C για μία μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως 1 μήνα στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύονται από το φως. Καταγράψτε την ημερομηνία κατά την οποία η προγεμισμένη σύριγγα βγήκε από το ψυγείο για πρώτη φορά στο χώρο που παρέχεται στο εξωτερικό κουτί. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν μπορεί να επανατοποθετείται στο ψυγείο. Απορρίψτε τη σύριγγα εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 1 μήνα από την αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ή έως την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο έρθει νωρίτερα.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C – 8 °C). Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Εφόσον απαιτείται, μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες μπορεί να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C (βλ. παράγραφο 6.3).

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

0,5 ml διαλύματος σε σύριγγα του 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή ανοξείδωτη ατσάλινη βελόνα και κάλυμμα βελόνας που περιέχει ελαστικό και έμβολο με πόμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτύλιο. Η σύριγγα είναι εξοπλισμένη με σύστημα παθητικής προστασίας.

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα

1 ml διαλύματος σε σύριγγα του 1 ml από γυαλί τύπου I με σταθερή ανοξείδωτη ατσάλινη βελόνα και κάλυμμα βελόνας που περιέχει ελαστικό και έμβολο με πόμα εισχώρησης από ελαστικό βρωμοβουτύλιο. Η σύριγγα είναι εξοπλισμένη με σύστημα παθητικής προστασίας.

Το Eksunbi διατίθεται σε συσκευασία 1 προγεμισμένης σύριγγας.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα του Eksunbi δεν πρέπει να ανακινείται. Το διάλυμα πρέπει να εξεταστεί οπτικά για αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από την υποδόρια χορήγηση. Το διάλυμα είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο και μπορεί να περιέχει λίγα μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Η εμφάνιση αυτή δεν είναι ασυνήθιστη για πρωτεϊνούχα διαλύματα. Το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο ή θολό, ή εάν υπάρχει ξένη αιωρούμενη σωματιδιακή ύλη. Πριν τη χορήγηση, το Eksunbi θα πρέπει να αφήνεται να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου (περίπου μισή ώρα). Λεπτομερείς οδηγίες για τη χρήση παρέχονται στο φύλλο οδηγιών.

Το Eksunbi δεν περιέχει συντηρητικά, συνεπώς οποιοδήποτε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν παραμένει στη σύριγγα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται. Το Eksunbi διατίθεται ως αποστειρωμένη προγεμισμένη σύριγγα μίας χρήσης. Η σύριγγα δεν πρέπει ποτέ να επαναχρησιμοποιείται. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7

ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
EU/1/24/1858/002

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: ΗΗ μήνας ΕΕΕΕ

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΆΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν που ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ της οδηγίας 2001/83/EK και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2. της άδειας κυκλοφορίας και σε οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ III
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ (130 mg)****1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
οστεκινουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg οστεκινουμάμπης σε 26 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, μεθειονίνη, εδετικό δινάτριο, σακχαρόζη, πολυσορβικό 80 (E 433), ύδωρ για ενέσιμα.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
130 mg/26 ml
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Ενδοφλέβια χρήση μετά από αραίωση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1858/003

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμάτος κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NM

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ (130 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα προς έγχυση
Ουστεκινουμάμπη

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για IV χρήση μετά από αραίωση.
Μην ανακινείτε.

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

130 mg/26 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (45 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ουστεκινουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ουστεκινουμάμπης σε 0,5 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσорβικό 80 (E 433), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
45 mg/0,5 ml
1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP
Σημειώστε την ημερομηνία που αφαιρέθηκε από το ψυγείο

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.
Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για μία μεμονωμένη περίοδο έως 1 μήνα, χωρίς όμως να υπερβαίνεται η αρχική ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1858/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eksunbi 45 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
ZM

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (45 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Eksunbi 45 mg ενέσιμο
ουστεκινουμάμπη
SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

45 mg/0,5 ml

6. ΆΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΚΕΙΜΕΝΟ ΚΟΥΤΙΟΥ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (90 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
ουστεκινουμάμπη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ουστεκινουμάμπης σε 1 ml.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: ιστιδίνη, μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, πολυσορβικό 80 (E 433), σακχαρόζη, ύδωρ για ενέσιμα. Διαβάστε το φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα
90 mg/1 ml
1 προγεμισμένη σύριγγα

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Μην ανακινείτε.
Υποδόρια χρήση.
Για μία χρήση μόνο.
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

Σημειώστε την ημερομηνία που αφαιρέθηκε από το ψυγείο

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο.
Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως. Μπορεί να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (έως 30 °C) για μία μεμονωμένη περίοδο έως 1 μήνα, χωρίς όμως να υπερβαίνεται η αρχική ημερομηνία λήξης.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

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

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/24/1858/002

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Eksunbi 90 mg

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΚΕΙΜΕΝΟ ΕΤΙΚΕΤΑΣ ΠΡΟΓΕΜΙΣΜΕΝΗΣ ΣΥΡΙΓΓΑΣ (90 mg)

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Eksunbi 90 mg ενέσιμο
ουστεκινουμάμπη SC

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

90 mg/1 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ουστεκινουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί για το πρόσωπο που λαμβάνει το φάρμακο.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi
3. Πώς χορηγείται το Eksunbi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Eksunbi

Το Eksunbi περιέχει τη δραστική ουσία «ουστεκινουμάμπη», ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και συνδέονται ειδικά με ορισμένες πρωτεΐνες στον οργανισμό.

Το Eksunbi ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ανοσοκατασταλτικά». Αυτά τα φάρμακα δρουν εξασθενώντας μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Ποια είναι η χρήση του Eksunbi

Το Eksunbi χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των ακόλουθων φλεγμονωδών νόσων:

- της μέτριας έως βαριάς νόσου του Crohn - σε ενήλικες
- της μέτριας έως βαριάς ελκώδους κολίτιδας – σε ενήλικες

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Μην χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην ουστεκινουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε ενεργή λοίμωξη που ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι σημαντική.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά είστε πριν από τη θεραπεία. Βεβαιωθείτε ότι έχετε ενημερώσει τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ασθένεια παρουσιάζετε πριν από τη θεραπεία. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε έρθει πρόσφατα σε επαφή με οποιοδήποτε άτομο που μπορεί να έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση και θα πραγματοποιήσει μία εξέταση για να δει εάν έχετε φυματίωση πριν πάρετε το Eksunbi. Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι διατρέχετε κίνδυνο φυματίωσης, μπορεί να σας χορηγηθεί θεραπεία για την αντιμετώπισή της.

Προσέξτε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Eksunbi μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να προσέχετε για ορισμένα σημεία ασθένειας ενώ παίρνετε το Eksunbi. Βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για πλήρη κατάλογο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi ενημερώστε τον γιατρό σας:

- Εάν είχατε ποτέ αλλεργική αντίδραση στην ουστεκινουμάμπη. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε βέβαιοι.
- Εάν είχατε ποτέ οποιονδήποτε τύπο καρκίνου – επειδή τα ανοσοκατασταλτικά όπως η ουστεκινουμάμπη εξασθενούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο.
- Εάν έχετε λάβει θεραπεία για την ψωρίαση με άλλα βιολογικά φάρμακα (ένα φάρμακο που παράγεται από μία ουσία βιολογικής προέλευσης και συνήθως χορηγείται με ένεση) – ο κίνδυνος για καρκίνο μπορεί να είναι υψηλότερος.
- Εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα λοίμωξη ή εάν έχετε οποιαδήποτε παθολογικά ανοίγματα στο δέρμα (συρίγγια).
- Εάν έχετε νέες ή μεταβαλλόμενες βλάβες μέσα στις περιοχές που πάσχουν από ψωρίαση ή στο φυσιολογικό δέρμα.
- Εάν παίρνετε κάποια άλλη θεραπεία για την ψωρίαση και/ή την ψωριασική αρθρίτιδα – όπως κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό ή φωτοθεραπεία (όταν το σώμα σας υποβάλλεται σε θεραπεία με ένα είδος υπεριώδους (UV) φωτός). Αυτές οι θεραπείες μπορούν επίσης να εξασθενήσουν μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των θεραπειών με ουστεκινουμάμπη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο είναι πιθανό να αυξήσει την πιθανότητα ασθενειών που σχετίζονται με ασθενέστερο ανοσοποιητικό σύστημα.
- Εάν λαμβάνετε ή λάβατε στο παρελθόν ενέσεις για τη θεραπεία αλλεργιών – δεν είναι γνωστό εάν η ουστεκινουμάμπη μπορεί να τις επηρεάσει.
- Εάν η ηλικία σας είναι άνω των 65 ετών – μπορεί να είναι πιο πιθανό να πάθετε λοιμώξεις.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν αντιδράσεις που μοιάζουν με λύκο, συμπεριλαμβανομένου δερματικού λύκου ή συνδρόμου που μοιάζει με λύκο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ένα ερυθρό, επηρμένο, φολιδώδες εξάνθημα μερικές φορές με πιο σκούρο περίγραμμα, σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο ή με πόνους στις αρθρώσεις.

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί σε μία μελέτη σε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τους παράγοντες κινδύνου σας για καρδιακή νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκειμένου να διασφαλίζει ότι αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε πόνο στο στήθος, αδυναμία ή μη φυσιολογική αίσθηση στη μία πλευρά του σώματός σας, παράλυση προσώπου, ή ανωμαλίες στον λόγο ή την όραση.

Παιδιά και έφηβοι

Η ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών με νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα, εμβόλια και Eksunbi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.
- Εάν κάνατε πρόσφατα ή πρόκειται να κάνετε εμβόλιο. Ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών) δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ χρησιμοποιείτε το Eksunbi.
- Εάν λάβατε Eksunbi ενόσω ήσασταν έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Eksunbi πριν το μωρό σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένων των ζώντων εμβολίων, όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης). Τα ζώντα εμβόλια δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν έχει παρατηρηθεί υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε μωρά που εκτέθηκαν ενδομήτρια στην ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ουστεκινουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης στην εγκυμοσύνη.
- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.
- Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να περάσει μέσα από τον πλακούντα και να φτάσει στο αγέννητο μωρό. Εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και τους άλλους επαγγελματίες υγείας εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Τα ζώντα εμβόλια όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης) δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.
- Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε αν θα πρέπει να θηλάσετε ή αν θα χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμπη - μην κάνετε και τα δύο ταυτόχρονα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Eksunbi περιέχει νάτριο

Το Eksunbi περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δόση, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νάτριο». Ωστόσο, πριν σας χορηγηθεί το Eksunbi, αναμειγνύεται με ένα διάλυμα, το οποίο

περιέχει νάτριο. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν ακολουθείτε δίαιτα με χαμηλή πρόσληψη αλάτος.

Το Eksunbi περιέχει πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 10,4 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε φιαλίδιο (30 ml) που ισοδυναμούν με 10,4 mg/26 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς χορηγείται το Eksunbi

Το Eksunbi ενδείκνυται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη διάγνωση και την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας.

Το Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση θα σας χορηγηθεί από τον γιατρό σας, μέσω στάλαξης στη φλέβα του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση) για τουλάχιστον μία ώρα. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πότε θα κάνετε τις ενέσεις σας και για τα ραντεβού παρακολούθησης της πορείας σας.

Πόσο Eksunbi πρέπει να χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Eksunbi χρειάζεστε να λάβετε και για πόσο διάστημα.

Ενήλικες ηλικίας 18 ετών ή άνω

- Ο γιατρός θα υπολογίσει τη συνιστώμενη δόση ενδοφλέβιας έγχυσης για εσάς, βάσει του σωματικού σας βάρους.

Το σωματικό σας βάρος	Δόση
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg έως ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Μετά την αρχική ενδοφλέβια δόση, θα πάρετε την επόμενη δόση Eksunbi των 90 mg μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα σας (υποδόρια ένεση) 8 εβδομάδες αργότερα και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Πώς χορηγείται το Eksunbi

- Η πρώτη δόση του Eksunbi για την αντιμετώπιση της νόσου του Crohn ή της ελκώδους κολίτιδας χορηγείται από γιατρό στάγδην στη φλέβα του ενός βραχίονα (ενδοφλέβια έγχυση). Μιλήστε με τον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη λήψη του Eksunbi.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Εάν ξεχάσατε ή χάσατε το ραντεβού για τη λήψη μιας δόσης, επικοινωνήστε με τον γιατρό σας για να προγραμματίσετε ξανά το ραντεβού σας.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Eksunbi

Δεν είναι επικίνδυνο να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε την ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, εάν σταματήσετε, μπορεί να επανεμφανιστούν τα συμπτώματά σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία.

Αλλεργικές αντιδράσεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια αμέσως μόλις παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις («αναφυλαξία») είναι σπάνιες στα άτομα που παίρνουν ουστεκινουμάμπη (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία περιλαμβάνουν:
 - ο δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
 - ο χαμηλή αρτηριακή πίεση, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη
 - ο πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το λαιμό.
- Τα συχνά σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα και κνίδωση (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση - Εάν λαμβάνετε θεραπεία για νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα, η πρώτη δόση ουστεκινουμάμπης χορηγείται μέσω ενστάλαξης σε μία φλέβα (ενδοφλέβια έγχυση). Ορισμένοι ασθενείς έχουν παρουσιάσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της έγχυσης.

Σε σπάνιες περιπτώσεις, πνευμονικές αλλεργικές αντιδράσεις και φλεγμονή του πνεύμονα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια και πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ξανά το Eksunbi.

Λοιμώξεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Είναι συχνές οι λοιμώξεις της μύτης ή του λαιμού και το κοινό κρυολόγημα (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- Οι λοιμώξεις του θώρακα δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Οι φλεγμονές του ιστού κάτω από το δέρμα («κυτταρίτιδα») δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Ο έρπης ζωστήρας (ένα είδος επώδυνου εξανθήματος με φυσαλίδες) δεν είναι συχνός (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα)

Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να σας καταστήσει λιγότερο ικανούς να καταπολεμήσετε λοιμώξεις. Κάποιες λοιμώξεις θα μπορούσαν να γίνουν σοβαρές και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, βακτήρια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης), ή παράσιτα, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων που κυρίως παρουσιάζονται σε ανθρώπους με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακές λοιμώξεις). Ευκαιριακές λοιμώξεις του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα), των πνευμόνων και του οφθαλμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.

Πρέπει να προσέχετε για σημεία λοίμωξης ενώ χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη. Αυτά περιλαμβάνουν:

- πυρετό, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- αίσθηση κόπωσης ή λαχάνιασμα, βήχας που δεν περνά
- θερμό, κόκκινο και επώδυνο δέρμα, ή επώδυνο εξάνθημα στο δέρμα με φυσαλίδες
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- διάρροια
- οπτική διαταραχή ή απώλεια όρασης
- κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, ευαισθησία στο φως, ναυτία ή σύγχυση.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία λοιμώξεων, όπως λοιμώξεων του θώρακα, λοιμώξεων του δέρματος, έρπητα ζωστήρα ή ευκαιριακές λοιμώξεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπλοκές.

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης που δεν περνά ή επανέρχεται συνεχώς. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμη μέχρι να περάσει η λοίμωξη. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ανοικτές πληγές ή τραύματα, καθώς μπορεί να μολυνθούν.

Αποφολίδωση δέρματος – αύξηση της ερυθρότητας και της αποφολίδωσης του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος ενδέχεται να είναι συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας, οι οποίες είναι σοβαρές δερματοπάθειες. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Διάρροια
- Ναυτία
- Έμετος
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα ζάλης
- Πονοκέφαλος
- Φαγούρα («κνησμός»)
- Πόνος στη μέση, τους μυς ή τις αρθρώσεις
- Πονόλαιμος
- Ερυθρότητα και πόνος στο σημείο που γίνεται η ένεση
- Λοίμωξη στους παραρρίνιους κόλπους

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Οδοντικές λοιμώξεις
- Κολπική μυκητιασική λοίμωξη
- Κατάθλιψη
- Φραγμένη ή βουλωμένη μύτη
- Αιμορραγία, μώλωπες, σκλήρυνση, πρήξιμο και φαγούρα εκεί όπου γίνεται η ένεση
- Αίσθημα αδυναμίας
- Πτώση βλεφάρου και χαλάρωση μυών στη μία πλευρά του προσώπου («παράλυση προσωπικού νεύρου» ή «παράλυση Bell»), που είναι συνήθως παροδική
- Μεταβολή στην ψωρίαση με ερυθρότητα και νέες μικρές, κίτρινες ή λευκές φλύκταινες, μερικές φορές συνοδευόμενες από πυρετό (φλυκταινώδης ψωρίαση)
- Αποφολίδωση του δέρματος (αποφολίδωση δέρματος)
- Ακμή

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Ερυθρότητα και αποφολίδωση του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει φαγούρα ή πόνο (αποφολιδωτική δερματίτιδα). Παρόμοια συμπτώματα αναπτύσσονται ορισμένες φορές ως φυσική μεταβολή στον τύπο των συμπτωμάτων της ψωρίασης (ερυθροδερμική ψωρίαση)
- Φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δερματικό εξάνθημα με μικρές κόκκινες ή μωβ φουσκάλες, πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις (αγγειίτιδα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- Φουσκάλες του δέρματος, οι οποίες μπορεί να είναι ερυθρές, κνησμώδεις και επώδυνες (Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές).
- Δερματικός λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο (ερυθρό, επηρμένο φολιδώδες εξάνθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο πιθανώς με πόνους στις αρθρώσεις).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών

χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi

- Το Eksunbi 130 mg πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση χορηγείται σε νοσοκομείο ή κλινική και οι ασθενείς δεν χρειάζεται να το φυλάξουν ή να το χειριστούν.
- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε το φιαλίδιο στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην ανακινείτε τα φιαλίδια του Eksunbi. Παρατεταμένη δυνατή ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στο φάρμακο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο:

- Μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή αν είναι ορατά άλλα ξένα σωματίδια τα οποία αιωρούνται μέσα σε αυτό (βλέπε παράγραφο 6 «Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας»).
- Εάν γνωρίζετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να έχει εκτεθεί σε ακραίες θερμοκρασίες (όπως να έχει κατά λάθος καταψυχθεί ή θερμανθεί).
- Εάν το προϊόν έχει ανακινηθεί δυνατά.
- Εάν η σφραγίδα ασφαλείας έχει παραβιαστεί.

Το Eksunbi είναι μόνο για μια χρήση. Κάθε αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση ή προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και παραμένει στο φιαλίδιο και τη σύριγγα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eksunbi

- Η δραστική ουσία είναι η ουστεκινουμάμπη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg ουστεκινουμάμπης σε 26 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ιστιδίνη, η μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, η μεθειονίνη, το εδετικό δινάτριο, η σακχαρόζη, το πολυσορβικό 80 (E 433) και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eksunbi είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 εφάπαξ δόση σε γυάλινο φιαλίδιο των 30 ml. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 130 mg ουστεκινουμάμπης σε 26 ml πυκνού διαλύματος για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Κατόχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 50077

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE.

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας.

Ιχνηλασιμότητα:

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Οδηγίες αραιώσης:

Το Eksunbi πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται, να προετοιμάζεται και να εγχέεται από επαγγελματία υγείας με χρήση ασηπτης τεχνικής.

1. Υπολογίστε τη δόση και τον αριθμό των φιαλιδίων Eksunbi που απαιτούνται βάσει του βάρους του ασθενούς (βλ. παράγραφο 3, Πίνακα 1). Κάθε φιαλίδιο Eksunbi των 26 ml περιέχει 130 mg ουστεκινουμάμης.
2. Από τον ασκό έγχυσης των 250 ml, αφαιρέστε και απορρίψτε έναν όγκο διαλύματος χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%) ίσο με τον όγκο του Eksunbi που θα προστεθεί (απορρίψτε 26 ml χλωριούχου νατρίου για κάθε φιαλίδιο Eksunbi που απαιτείται, για 2 φιαλίδια απορρίψτε 52 ml, για 3 φιαλίδια απορρίψτε 78 ml, για 4 φιαλίδια απορρίψτε 104 ml). Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ασκός έγχυσης των 250 ml που να περιέχει 0,45% ενέσιμο χλωριούχο νάτριο, USP.
3. Λάβετε 26 ml Eksunbi από κάθε φιαλίδιο που απαιτείται και προσθέστε τα στον ασκό έγχυσης των 250 ml. Ο τελικός όγκος στον ασκό έγχυσης θα πρέπει να είναι 250 ml. Αναμίξτε απαλά.
4. Ελέγξτε οπτικά το αραιωμένο διάλυμα πριν από την έγχυση. Μην το χρησιμοποιήσετε εάν παρατηρήσετε εμφανώς αδιαφανή σωματίδια, αποχρωματισμό ή ξένα σωματίδια.
5. Εγχύστε το αραιωμένο διάλυμα για μια περίοδο τουλάχιστον μίας ώρας. Μετά την αραιώση, η έγχυση θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί εντός 72 ωρών από την αραιώση στον ασκό έγχυσης. Εάν είναι απαραίτητο, το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να διατηρηθεί στους 2 °C έως 8 °C για έως έναν μήνα και στους 30 °C για επιπλέον 72 ώρες μετά την αφαίρεση από το ψυγείο, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου έγχυσης.
6. Χρησιμοποιείτε μόνο σετ έγχυσης με ενσωματωμένο, στείρο, μη πυρετογόνο, χαμηλής πρωτεϊνικής δεσμευσης φίλτρο (μέγεθος πόρων 0,2 μικρόμετρα).
7. Κάθε φιαλίδιο προορίζεται για μία χρήση μόνο και τυχόν μη χρησιμοποιημένο φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Φύλαξη

Το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να διατηρηθεί σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για έως 72 ώρες, συμπεριλαμβανομένης της περιόδου έγχυσης. Εάν είναι απαραίτητο, το αραιωμένο διάλυμα προς έγχυση μπορεί να διατηρηθεί στους 2 °C έως 8 °C για έως 1 μήνα και σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για επιπλέον 72 ώρες μετά την αφαίρεση από το ψυγείο συμπεριλαμβανομένης της περιόδου έγχυσης. Μην καταψύχετε.

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eksunbi 45 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ουστεκινουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί για το πρόσωπο που λαμβάνει το φάρμακο. Εάν είστε ο γονέας ή φροντιστής ο οποίος θα δώσει Eksunbi σε ένα παιδί, παρακαλούμε να διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Eksunbi

Το Eksunbi περιέχει τη δραστική ουσία «ουστεκινουμάμπη», ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και συνδέονται ειδικά με ορισμένες πρωτεΐνες στον οργανισμό.

Το Eksunbi ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ανοσοκατασταλτικά». Αυτά τα φάρμακα δρουν εξασθενώντας μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Ποια είναι η χρήση του Eksunbi

Το Eksunbi χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των ακόλουθων φλεγμονωδών νόσων:

- Ψωρίαση κατά πλάκας - σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω
- Ψωριασική αρθρίτιδα - σε ενήλικες
- Μέτρια έως σοβαρή νόσος του Crohn - σε ενήλικες
- Μέτρια έως σοβαρή ελκώδης κολίτιδα – σε ενήλικες

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μία δερματική πάθηση η οποία προκαλεί φλεγμονή που επηρεάζει το δέρμα και τα νύχια. Το Eksunbi θα μειώσει τη φλεγμονή και άλλα σημεία της ασθένειας.

Το Eksunbi χρησιμοποιείται σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, που δεν

μπορούν να χρησιμοποιήσουν κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή φωτοθεραπεία, ή σε περίπτωση που αυτές οι θεραπείες δεν είχαν αποτέλεσμα.

Το Eksunbi χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, τα οποία δεν μπορούν να ανεχθούν τη φωτοθεραπεία ή άλλες συστηματικές θεραπείες ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είχαν αποτέλεσμα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα πρώτα θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκρίνεστε καλά σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το Eksunbi ώστε να:

- Μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.
- Βελτιώσει τη σωματική σας λειτουργικότητα.
- Επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Μην χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην ουστεκινουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε ενεργή λοίμωξη που ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι σημαντική.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά είστε πριν από κάθε θεραπεία. Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ασθένεια παρουσιάζετε πριν από κάθε θεραπεία. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε έρθει πρόσφατα σε επαφή με οποιοδήποτε άτομο που μπορεί να έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση και θα πραγματοποιήσει μία εξέταση για να δει εάν έχετε φυματίωση πριν πάρετε το Eksunbi. Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι διατρέχετε κίνδυνο φυματίωσης, μπορεί να σας χορηγηθεί θεραπεία για την αντιμετώπισή της.

Προσέξτε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Eksunbi μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να προσέχετε για ορισμένα σημεία ασθένειας ενώ πάρετε το Eksunbi. Βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για πλήρη κατάλογο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi ενημερώστε τον γιατρό σας:

- Εάν είχατε ποτέ αλλεργική αντίδραση στην ουστεκινουμάμπη. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε βέβαιοι.
- Εάν είχατε ποτέ οποιονδήποτε τύπο καρκίνου – επειδή τα ανοσοκατασταλτικά όπως η ουστεκινουμάμπη εξασθενούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό μπορεί να αυξήσει

τον κίνδυνο για καρκίνο.

- **Εάν έχετε λάβει θεραπεία για την ψωρίαση με άλλα βιολογικά φάρμακα (ένα φάρμακο που παράγεται από μία ουσία βιολογικής προέλευσης και συνήθως χορηγείται με ένεση) –** ο κίνδυνος για καρκίνο μπορεί να είναι υψηλότερος.
- **Εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα λοίμωξη**
- **Εάν έχετε νέες ή μεταβαλλόμενες βλάβες** μέσα στις περιοχές που πάσχουν από ψωρίαση ή στο φυσιολογικό δέρμα.
- **Εάν παίρνετε κάποια άλλη θεραπεία για την ψωρίαση και/ή την ψωριασική αρθρίτιδα –** όπως κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό ή φωτοθεραπεία (όταν το σώμα σας υποβάλλεται σε θεραπεία με ένα είδος υπεριώδους (UV) φωτός). Αυτές οι θεραπείες μπορούν επίσης να εξασθενήσουν μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των θεραπειών με ουστεκινουμάμπη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο είναι πιθανό να αυξήσει την πιθανότητα ασθενειών που σχετίζονται με ασθενέστερο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Εάν λαμβάνετε ή λάβατε στο παρελθόν ενέσεις για τη θεραπεία αλλεργιών –** δεν είναι γνωστό εάν η ουστεκινουμάμπη μπορεί να τις επηρεάσει.
- **Εάν η ηλικία σας είναι άνω των 65 ετών –** μπορεί να είναι πιο πιθανό να πάθετε λοιμώξεις.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν αντιδράσεις που μοιάζουν με λύκο, συμπεριλαμβανομένου δερματικού λύκου ή συνδρόμου που μοιάζει με λύκο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ένα ερυθρό, επηρμένο, φολιδώδες εξάνθημα μερικές φορές με πιο σκούρο περίγραμμα, σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο ή με πόνους στις αρθρώσεις.

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί σε μία μελέτη σε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τους παράγοντες κινδύνου σας για καρδιακή νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκειμένου να διασφαλίζει ότι αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε πόνο στο στήθος, αδυναμία ή μη φυσιολογική αίσθηση στη μία πλευρά του σώματός σας, παράλυση προσώπου, ή ανωμαλίες στον λόγο ή την όραση.

Παιδιά και έφηβοι

Η ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 6 ετών με ψωρίαση ή για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα, εμβόλια και Eksunbi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.
- Εάν κάνετε πρόσφατα ή πρόκειται να κάνετε εμβόλιο. Ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών) δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ χρησιμοποιείτε το Eksunbi.
- Εάν λάβατε Eksunbi ενόσω ήσασταν έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Eksunbi πριν το μωρό σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένων των ζώντων εμβολίων, όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης). Τα ζώντα εμβόλια δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.

Κύηση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν έχει παρατηρηθεί υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε μωρά που εκτέθηκαν ενδομήτρια στην ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την

ουστεκινουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση της ουστεκινουμάμπης στην εγκυμοσύνη.

- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.
- Το Eksunbi μπορεί να περάσει μέσα από τον πλακούντα και να φτάσει στο αγέννητο μωρό. Εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και τους άλλους επαγγελματίες υγείας εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Τα ζώντα εμβόλια όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης) δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.
- Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε αν θα πρέπει να θηλάσετε ή αν θα χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμπη - μην κάνετε και τα δύο ταυτόχρονα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Eksunbi περιέχει πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,02 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) που ισοδυναμούν με 0,02 mg/0,5 ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Το Eksunbi ενδείκνυται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση των καταστάσεων για τις οποίες προορίζεται το Eksunbi.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πότε θα κάνετε τις ενέσεις σας και για τα ραντεβού παρακολούθησης της κατάστασής σας.

Πόσο Eksunbi πρέπει να χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Eksunbi χρειάζεστε να λάβετε και για πόσο διάστημα.

Ενήλικες ηλικίας 18 ετών ή άνω

Ψωρίαση ή Ψωριασική Αρθρίτιδα

- Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 45 mg Eksunbi. Οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερα από 100 χιλιόγραμμα (kg) μπορεί να ξεκινήσουν με μια δόση των 90 mg αντί για 45 mg.
- Μετά την αρχική δόση, θα πάρετε την επόμενη δόση σε 4 εβδομάδες και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Οι επακόλουθες δόσεις είναι συνήθως ίδιες με την αρχική δόση.

Νόσος του Crohn ή Ελκώδης Κολίτιδα

- Στη διάρκεια της θεραπείας, η πρώτη δόση των περίπου 6 mg/kg Eksunbi θα χορηγηθεί από τον γιατρό σας στάγδην σε μια φλέβα του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση). Μετά τη δόση έναρξης, θα λάβετε την επόμενη δόση Eksunbi των 90 mg μετά από 8 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα («υποδοριώως»).
- Σε ορισμένους ασθενείς, μετά την πρώτη ένεση κάτω από το δέρμα, τα 90 mg Eksunbi μπορεί να χορηγηθούν κάθε 8 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να λάβετε την επόμενη δόση σας.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών ή άνω

Ψωρίαση

- Το Eksunbi δεν προορίζεται για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που ζυγίζουν λιγότερο από 60 kg καθώς το Eksunbi διατίθεται μόνο σε προγεμισμένες σύριγγες των 45 mg και 90 mg για υποδόρια έγχυση. Επομένως, δεν είναι δυνατό να χορηγείται Eksunbi σε ασθενείς που χρειάζονται δόση μικρότερη από την πλήρη δόση των 45 mg. Εάν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιείται άλλο προϊόν ουστεκινουμάμπης 45 mg ενέσιμου διαλύματος σε φιαλίδια που παρέχουν δοσολογία βάσει βάρους.
- Ο γιατρός θα υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς, συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας (όγκου) του Eksunbi που θα πρέπει να ενεθεί για να δώσει τη σωστή δόση. Η σωστή δόση για εσάς εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος κατά τη χορήγηση της εκάστοτε δόσης.
- Εάν ζυγίζετε από 60 kg έως 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 45 mg Eksunbi.
- Εάν ζυγίζετε πάνω από 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg Eksunbi.
- Μετά την αρχική δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση 4 εβδομάδες αργότερα, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Πώς χορηγείται το Eksunbi

- Το Eksunbi χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα («υποδόρια»). Στην έναρξη της θεραπείας σας, μπορεί το ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό να χορηγήσει με ένεση το Eksunbi.
- Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε ότι μπορείτε να κάνετε οι ίδιοι την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας. Σε αυτήν την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε για τον τρόπο που θα κάνετε την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας.
- Για τις οδηγίες για το πώς να κάνετε την ένεση του Eksunbi, βλέπε «Οδηγίες χορήγησης» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Μιλήστε με τον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης στον εαυτό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Eksunbi από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε ή σας χορήγησαν μεγαλύτερη δόση Eksunbi, μιλήστε αμέσως με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό. Να έχετε πάντα το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου μαζί σας, ακόμα κι αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Εάν ξεχάσατε μια δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Eksunbi

Δεν είναι επικίνδυνο να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, εάν σταματήσετε, μπορεί να επανεμφανιστούν τα συμπτώματά σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία.

Αλλεργικές αντιδράσεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις («αναφυλαξία») είναι σπάνιες στα άτομα που παίρνουν ουστεκινουμάμπη (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία

περιλαμβάνουν:

- ο δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
 - ο χαμηλή αρτηριακή πίεση, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη
 - ο πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το λαιμό.
- Τα συχνά σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα και κνίδωση (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, πνευμονικές αλλεργικές αντιδράσεις και φλεγμονή του πνεύμονα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια και πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ξανά το Eksunbi.

Λοιμώξεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Είναι συχνές οι λοιμώξεις της μύτης ή του λαιμού και το κοινό κρυολόγημα (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα)
- Οι λοιμώξεις του θώρακα δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Οι φλεγμονές του ιστού κάτω από το δέρμα («κυτταρίτιδα») δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Ο έρπης ζωστήρας (ένα είδος επώδυνου εξανθήματος με φυσαλίδες) δεν είναι συχνός (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα)

Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να σας καταστήσει λιγότερο ικανούς να καταπολεμήσετε λοιμώξεις. Κάποιες λοιμώξεις θα μπορούσαν να γίνουν σοβαρές και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, βακτήρια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης), ή παράσιτα, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων που κυρίως παρουσιάζονται σε ανθρώπους με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακές λοιμώξεις). Ευκαιριακές λοιμώξεις του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα), των πνευμόνων και του οφθαλμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.

Πρέπει να προσέχετε για σημεία λοίμωξης ενώ χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη. Αυτά περιλαμβάνουν:

- πυρετό, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- αίσθηση κόπωσης ή λαχάνιασμα, βήχας που δεν περνά
- θερμό, κόκκινο δέρμα που πονάει, ή επώδυνο εξάνθημα στο δέρμα με φυσαλίδες
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- διάρροια
- οπτική διαταραχή ή απώλεια όρασης
- κεφαλαλγία, αγγενική δυσκαμψία, ευαισθησία στο φως, ναυτία ή σύγχυση.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία λοιμώξεων, όπως λοιμώξεων του θώρακα, λοιμώξεων του δέρματος, έρπητα ζωστήρα, ή ευκαιριακές λοιμώξεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπλοκές. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης που δεν περνά ή επανέρχεται συνεχώς. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμπη μέχρι να περάσει η λοίμωξη. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ανοικτές πληγές ή τραύματα, καθώς μπορεί να μολυνθούν.

Αποφολίδωση δέρματος – αύξηση της ερυθρότητας και της αποφολίδωσης του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος ενδέχεται να είναι συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας, οι οποίες είναι σοβαρές δερματοπάθειες. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Διάρροια
- Ναυτία
- Έμετος
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα ζάλης
- Πονοκέφαλος
- Φαγούρα («κνησμός»)
- Πόνος στη μέση, τους μυς ή τις αρθρώσεις
- Πονόλαιμος
- Ερυθρότητα και πόνος στο σημείο που γίνεται η ένεση
- Λοίμωξη των παραρρίνιων κόλπων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Οδοντικές λοιμώξεις
- Κολπική μυκητιασική λοίμωξη
- Κατάθλιψη
- Φραγμένη ή βουλωμένη μύτη
- Αιμορραγία, μώλωπες, σκλήρυνση, πρήξιμο και φαγούρα εκεί όπου γίνεται η ένεση.
- Αίσθημα αδυναμίας
- Πτώση βλεφάρου και χαλάρωση μυών στη μία πλευρά του προσώπου («παράλυση προσωπικού νεύρου» ή «παράλυση Bell»), που είναι συνήθως παροδική
- Μεταβολή στην ψωρίαση με ερυθρότητα και νέες μικρές, κίτρινες ή λευκές φλύκταινες, μερικές φορές συνοδευόμενες από πυρετό (φλυκταινώδης ψωρίαση)
- Αποφλοίωση του δέρματος (αποφολιδώση δέρματος)
- Ακμή

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Ερυθρότητα και αποφολιδώση του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει φαγούρα ή πόνο (αποφολιδωτική δερματίτιδα). Παρόμοια συμπτώματα αναπτύσσονται ορισμένες φορές ως φυσική μεταβολή στον τύπο των συμπτωμάτων της ψωρίασης (ερυθροδερμική ψωρίαση)
- Φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δερματικό εξάνθημα με μικρές κόκκινες ή μωβ φουσκάλες, πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις (αγγειίτιδα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- Φουσκάλες του δέρματος, οι οποίες μπορεί να είναι ερυθρές, κνησμώδεις και επώδυνες (Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές).
- Δερματικός λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο (ερυθρό, επηρμένο φολιδώδες εξάνθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο πιθανώς με πόνους στις αρθρώσεις).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα

παιδιά.

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Εφόσον απαιτείται, μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες Eksunbi μπορούν επίσης να φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για μία μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως 1 μήνα, στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύονται από το φως. Καταγράψτε την ημερομηνία κατά την οποία η προγεμισμένη σύριγγα βγήκε από το ψυγείο για πρώτη φορά και την ημερομηνία απόρριψης στο χώρο που παρέχεται στο εξωτερικό κουτί. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν μπορεί να επανατοποθετηθεί στο ψυγείο. Απορρίψτε τη σύριγγα εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 1 μήνα από την αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ή έως την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο έρθει νωρίτερα.
- Μην ανακινείτε τις προγεμισμένες σύριγγες του Eksunbi. Παρατεταμένη δυνατή ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στο φάρμακο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο:

- Μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή αν είναι ορατά άλλα ξένα σωματίδια τα οποία αιωρούνται μέσα σε αυτό (βλέπε παράγραφο 6 «Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας»).
- Εάν γνωρίζετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να έχει εκτεθεί σε ακραίες θερμοκρασίες (όπως να έχει κατά λάθος καταψυχθεί ή θερμανθεί).
- Εάν το προϊόν έχει ανακινηθεί δυνατά.

Το Eksunbi είναι μόνο για μια χρήση. Προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και παραμένει στη σύριγγα πρέπει να απορρίπτεται. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eksunbi

- Η δραστική ουσία είναι η ουστεκινουμάμπη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ουστεκινουμάμπης σε 0,5 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ιστιδίνη, η μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, το πολυσορβικό 80 (E 433), η σακχαρόζη και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eksunbi είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει λίγα μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 εφάπαξ δόση σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 45 mg ουστεκινουμάμπης σε 0,5 ml ενέσιμου διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

Samsung Bioepis NL. B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Ολλανδία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa

Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

Сандоз България КЧТ

Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

Deutschland

Hexal AG

Tel: +49 8024 908 0

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal

Tel: +372 665 2400

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

España

Sandoz Farmacéutica, S.A.

Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS

Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.

Tel: +385 1 23 53 111

Ireland

Rowex Ltd.

Tel: + 353 27 500 77

Italia

Sandoz S.p.A.

Tel: +39 02 96541

Κύπρος

SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.

Τηλ: +30 216 600 5000

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d filialas

Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz nv/sa

Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Tel.: +36 1 430 2890

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Tel: +35699644126

Nederland

Sandoz B.V.

Tel: +31 36 52 41 600

Österreich

Sandoz GmbH

Tel: +43 5338 2000

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.

Tel: +48 22 209 70 00

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.

Tel: +351 21 000 86 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL

Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Sandoz farmacevtska družba d.d.

Tel: +386 1 580 29 02

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka

Tel: +421 2 48 200 600

Suomi/Finland

Sandoz A/S

Puh/Tel: +358 10 6133 400

Ιχνηλασιμότητα:

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE

Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

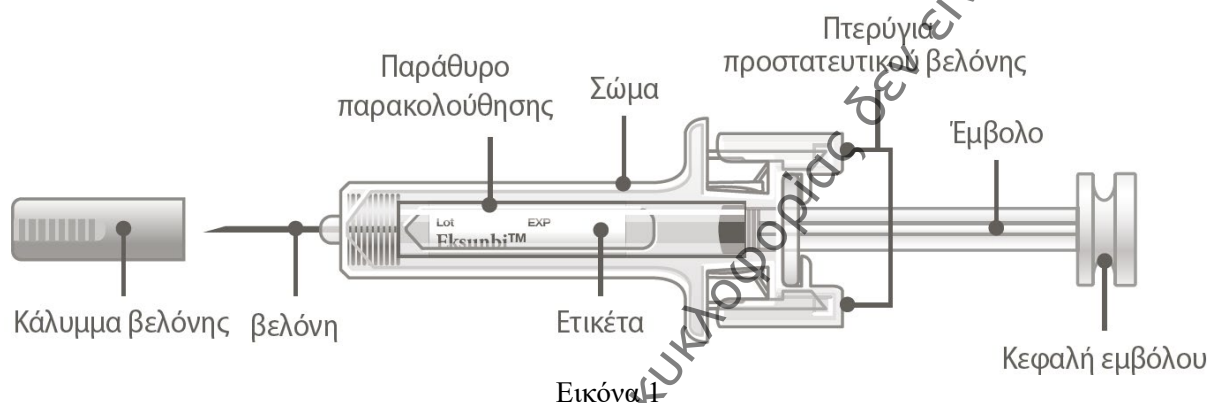
Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Οδηγίες χορήγησης

Στην έναρξη της θεραπείας, ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας βοηθήσει με την πρώτη σας ένεση. Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε ότι μπορείτε να κάνετε οι ίδιοι την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας. Αν συμβεί αυτό, θα εκπαιδευτείτε για το πώς να κάνετε την ένεση του Eksunbi. Μιλήστε με τον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης στον εαυτό σας.

- Μην αναμειγνύετε το Eksunbi με άλλα υγρά για ένεση
- Μην ανακινείτε τις προγεμισμένες σύριγγες του Eksunbi. Ο λόγος είναι ότι η δυνατή ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στο φάρμακο. Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν έχει ανακινηθεί δυνατά.

Η Εικόνα 1 δείχνει πώς είναι η προγεμισμένη σύριγγα.



1. Ελέγξτε τον αριθμό των προγεμισμένων συριγγών και προετοιμάστε τα υλικά:

Προετοιμασία για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας

- Βγάλτε την(τις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) από το ψυγείο. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να μείνει εκτός κουτιού για περίπου μισή ώρα. Αυτό θα επιτρέψει στο υγρό να φτάσει σε μία ευχάριστη θερμοκρασία για την ένεση (θερμοκρασία δωματίου). Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη σύριγγα με κανέναν άλλο τρόπο (π.χ. σε φούρνο μικρικυμάτων ή σε ζεστό νερό). Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνης της σύριγγας ενώ την αφήνετε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα της σύριγγας με την καλυμμένη βελόνη να δείχνει προς τα πάνω
- Μην την κρατήσετε από την κεφαλή του εμβόλου, το έμβολο, τα πτερύγια προστατευτικού βελόνης ή το κάλυμμα της βελόνης
- Μην τραβήξετε προς τα πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή
- Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνης από την προγεμισμένη σύριγγα μέχρι να σας δοθεί η οδηγία να το κάνετε

Ελέγξτε την(τις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) ώστε να βεβαιωθείτε ότι

- ο αριθμός των προγεμισμένων συριγγών και η περιεκτικότητα είναι σωστή
 - ο Εάν η δόση σας είναι 45 mg θα πάρετε μία προγεμισμένη σύριγγα Eksunbi των 45 mg
 - ο Εάν η δόση σας είναι 90 mg θα πάρετε δύο προγεμισμένες σύριγγες Eksunbi των 45 mg και θα χρειαστεί να κάνετε στον εαυτό σας δύο ενέσεις. Επιλέξτε δύο διαφορετικές θέσεις για αυτές τις ενέσεις (π.χ. μια ένεση στο δεξιό μηρό και την άλλη ένεση στον αριστερό μηρό) και κάνετε τις ενέσεις τη μία αμέσως μετά την άλλη.
- πρόκειται για το σωστό φάρμακο
- δεν έχει περάσει η ημερομηνία λήξης του
- η προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι κατεστραμμένη
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι αποχρωματισμένο ή θολό και δεν περιέχει

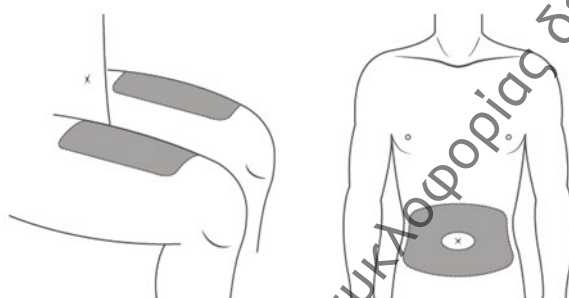
- οποιαδήποτε ξένα σωματίδια
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι παγωμένο.

Συγκεντρώστε όλα όσα θα χρειαστείτε και απλώστε τα σε μια καθαρή επιφάνεια. Σε αυτά περιλαμβάνονται αντισηπτικά μαντιλάκια, ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα και ένας περιέκτης αιχμηρών αντικειμένων.

2. Επιλέξτε και προετοιμάστε τη θέση της ένεσης:

Επιλέξτε τη θέση ένεσης (βλέπε Εικόνα 2)

- Το Eksunbi χορηγείται με ένεση κάτω από την επιδερμίδα (υποδόρια)
- Καλές περιοχές για την ένεση είναι ο άνω μηρός ή γύρω από την κοιλιά (κοιλιακή χώρα), τουλάχιστον 5 cm μακριά από τον ομφαλό (αφαλό)
- Εάν είναι δυνατό, μην χρησιμοποιήσετε περιοχές της επιδερμίδας που παρουσιάζουν σημάδια ψωρίασης
- Εάν πρόκειται να σας βοηθήσει κάποιος, κάνοντάς σας την ένεση, τότε αυτός ή αυτή θα μπορούσε να επιλέξει ως θέση για την ένεση το άνω μέρος του βραχίονα



*Οι περιοχές με γκρι χρώμα συστήνονται ως θέσεις της ένεσης.

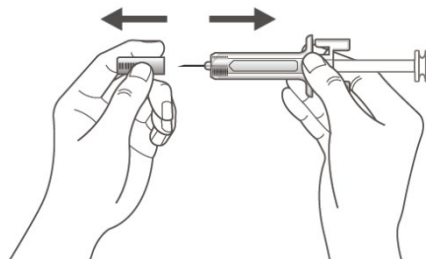
Εικόνα 2

Προετοιμάστε τη θέση ένεσης

- Πλύνετε τα χέρια σας πολύ καλά με σαπούνι και ζεστό νερό.
- Καθαρίστε το δέρμα στη θέση ένεσης με ένα αντισηπτικό μαντιλάκι
- **Μην** αγγίζετε την περιοχή αυτή ξανά πριν κάνετε την ένεση
- **Μην** αερίζετε ή φουσάτε την καθαρή περιοχή

3. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης (βλέπε Εικόνα 3):

- Το κάλυμμα της βελόνης **δεν** πρέπει να αφαιρείται μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης
- Πάρτε την προγεμισμένη σύριγγα, κρατήστε το σώμα της σύριγγας με το ένα χέρι
- Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης με μία κίνηση προς τα έξω και πετάξτε το. Μην αγγίζετε το έμβολο ενώ το κάνετε αυτό



Εικόνα 3

- Μπορεί να παρατηρήσετε μία φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα ή μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνης. Και τα δύο αυτά είναι φυσιολογικά και δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν
- Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήσετε να ακουμπήσει σε καμία επιφάνεια

- Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν σας πέσει χωρίς το κάλυμμα της βελόνης στη θέση του. Αν συμβεί αυτό, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Κάντε ένεση με τη δόση αμέσως μόλις αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνης.

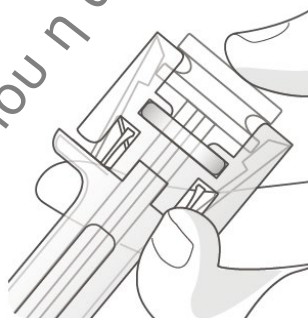
4. Κάντε ένεση με τη δόση:

- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα με το ένα χέρι ανάμεσα στο μέσο και το δείκτη και τοποθετήστε τον αντίχειρα στην κορυφή της κεφαλής του εμβόλου και χρησιμοποιήστε το άλλο χέρι για να τσιμπήσετε απαλά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος ανάμεσα στον αντίχειρα και το δείκτη σας. Μην τη σφίγγετε δυνατά
- Μην τραβήξετε προς τα πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή
- Με μία μοναδική και γρήγορη κίνηση, εισάγετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα όσο βαθιά μπορεί να μπει (βλέπε Εικόνα 4)



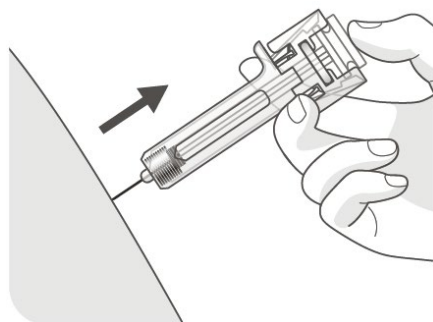
Εικόνα 4

- Ενέστε όλο το φάρμακο πιέζοντας το έμβολο μέχρι να βρεθεί η κεφαλή του εμβόλου τελείως ανάμεσα στα πτερύγια προστατευτικού της βελόνης (βλέπε Εικόνα 5)



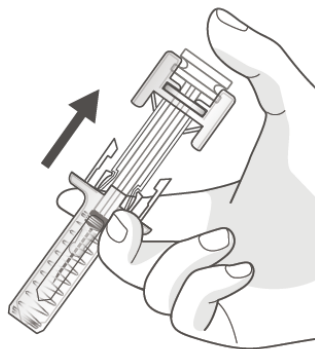
Εικόνα 5

- Όταν το έμβολο έχει πιεστεί μέχρι μέσα, συνεχίστε να ασκείτε πίεση στην κεφαλή του εμβόλου, βγάλτε τη βελόνα και αφήστε το δέρμα (βλέπε Εικόνα 6)



Εικόνα 6

- Βγάλτε αργά τον αντίχειρά σας από την κεφαλή του εμβόλου ώστε να αφήσετε την άδεια σύριγγα να κινηθεί προς τα πάνω, μέχρι να καλυφθεί όλη η βελόνη από το προστατευτικό της βελόνης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7:



Εικόνα 7

5. Μετά την ένεση:

- Πιέστε ένα αντισηπτικό μαντιλάκι πάνω από τη θέση της ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα μετά την ένεση.
- Μπορεί να υπάρξει μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβάκι ή μία γάζα πάνω από τη θέση της ένεσης και να το κρατήσετε για 10 δευτερόλεπτα.
- Μην τρίβετε το δέρμα στη θέση της ένεσης. Μπορείτε να καλύψετε τη θέση της ένεσης με ένα μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.

6. Απορρίψη:

- Οι χρησιμοποιημένες σύριγγες πρέπει να τοποθετούνται σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη, όπως έναν περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα (βλέπε Εικόνα 8). Ποτέ μην χρησιμοποιήσετε ξανά την ίδια σύριγγα, για τη δική σας ασφάλεια και υγεία και για την ασφάλεια των άλλων. Απορρίψτε τους περιέκτες για αιχμηρά αντικείμενα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.
- Τα αντισηπτικά επιθέματα και άλλα υπολείμματα μπορούν να απορριφθούν στα απορρίμματά σας.



Εικόνα 8

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Eksunbi 90 mg ενέσιμο διάλυμα σε προγεμισμένη σύριγγα ουστεκινουμάμπη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

Αυτό το φύλλο οδηγιών έχει γραφτεί για το πρόσωπο που λαμβάνει το φάρμακο. Εάν είστε ο γονέας ή φροντιστής ο οποίος θα δώσει Eksunbi σε ένα παιδί, παρακαλείστε όπως διαβάσετε προσεκτικά αυτές τις πληροφορίες.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Eksunbi και ποια είναι η χρήση του

Τι είναι το Eksunbi

Το Eksunbi περιέχει τη δραστική ουσία «ουστεκινουμάμπη», ένα μονοκλωνικό αντίσωμα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα είναι πρωτεΐνες που αναγνωρίζουν και συνδέονται ειδικά με ορισμένες πρωτεΐνες στον οργανισμό.

Το Eksunbi ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που ονομάζονται «ανοσοκατασταλτικά». Αυτά τα φάρμακα δρουν εξασθενώντας μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος.

Ποια είναι η χρήση του Eksunbi

Το Eksunbi χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση των ακόλουθων φλεγμονωδών νόσων:

- Ψωρίαση κατά πλάκας - σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 6 ετών και άνω
- Ψωριασική αρθρίτιδα - σε ενήλικες
- Μέτρια έως σοβαρή νόσος του Crohn - σε ενήλικες
- Μέτρια έως σοβαρή ελκώδης κολίτιδα – σε ενήλικες

Ψωρίαση κατά πλάκας

Η ψωρίαση κατά πλάκας είναι μία δερματική πάθηση η οποία προκαλεί φλεγμονή που επηρεάζει το δέρμα και τα νύχια. Το Eksunbi θα μειώσει τη φλεγμονή και άλλα σημεία της ασθένειας.

Το Eksunbi χρησιμοποιείται σε ενήλικες με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, που δεν μπορούν να χρησιμοποιήσουν κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη ή φωτοθεραπεία, ή σε περίπτωση που

αυτές οι θεραπείες δεν είχαν αποτέλεσμα.

Το Eksunbi χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας 6 ετών και άνω με μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση κατά πλάκας, τα οποία δεν μπορούν να ανεχθούν τη φωτοθεραπεία ή άλλες συστηματικές θεραπείες ή όταν οι θεραπείες αυτές δεν είχαν αποτέλεσμα.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων, που συνήθως συνοδεύεται από ψωρίαση. Εάν έχετε ενεργή ψωριασική αρθρίτιδα πρώτα θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκρίνεστε καλά σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας χορηγηθεί το Eksunbi ώστε να:

- Μειώσει τα σημεία και τα συμπτώματα της νόσου σας.
- Βελτιώσει τη σωματική σας λειτουργικότητα.
- Επιβραδύνει τη βλάβη στις αρθρώσεις σας.

Νόσος του Crohn

Η νόσος του Crohn είναι μια φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε νόσο του Crohn, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και συμπτωμάτων της νόσου σας.

Ελκώδης κολίτιδα

Η ελκώδης κολίτιδα είναι μία φλεγμονώδης νόσος του εντέρου. Εάν έχετε ελκώδη κολίτιδα, αρχικά θα σας δοθούν άλλα φάρμακα. Εάν δεν ανταποκριθείτε αρκετά καλά ή εάν έχετε δυσανεξία σε αυτά τα φάρμακα, μπορεί να σας δοθεί Eksunbi για τη μείωση των σημείων και των συμπτωμάτων της νόσου σας.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Μην χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

- Σε περίπτωση αλλεργίας στην ουστεκινουμάμπη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- Εάν έχετε ενεργή λοίμωξη που ο γιατρός σας πιστεύει ότι είναι σημαντική.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi. Ο γιατρός σας θα ελέγξει πόσο καλά είστε πριν από κάθε θεραπεία. Βεβαιωθείτε ότι ενημερώσατε τον γιατρό σας για οποιαδήποτε ασθένεια παρουσιάζετε πριν από κάθε θεραπεία. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε έρθει πρόσφατα σε επαφή με οποιοδήποτε άτομο που μπορεί να έχει φυματίωση. Ο γιατρός σας θα σας εξετάσει για φυματίωση και θα πραγματοποιήσει μία εξέταση για να δει εάν έχετε φυματίωση πριν πάρετε το Eksunbi. Εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι διατρέχετε κίνδυνο φυματίωσης, μπορεί να σας χορηγηθεί θεραπεία για την αντιμετώπισή της.

Προσέξτε για σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Το Eksunbi μπορεί να προκαλέσει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμπεριλαμβανομένων αλλεργικών αντιδράσεων και λοιμώξεων. Πρέπει να προσέχετε για ορισμένα σημεία ασθένειας ενώ παίρνετε το Eksunbi. Βλέπε «Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες» στην παράγραφο 4 για πλήρη κατάλογο αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi ενημερώστε τον γιατρό σας:

- Εάν είχατε ποτέ αλλεργική αντίδραση στην ουστεκινουμάμπη. Ρωτήστε τον γιατρό σας αν δεν είστε βέβαιοι.
- Εάν είχατε ποτέ οποιονδήποτε τύπο καρκίνου – επειδή τα ανοσοκατασταλτικά όπως η ουστεκινουμάμπη εξασθενούν μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για καρκίνο.

- **Εάν έχετε λάβει θεραπεία για την ψωρίαση με άλλα βιολογικά φάρμακα (ένα φάρμακο που παράγεται από μία ουσία βιολογικής προέλευσης και συνήθως χορηγείται με ένεση) –** ο κίνδυνος για καρκίνο μπορεί να είναι υψηλότερος.
- **Εάν έχετε ή είχατε πρόσφατα λοίμωξη**
- **Εάν έχετε νέες ή μεταβαλλόμενες βλάβες** μέσα στις περιοχές που πάσχουν από ψωρίαση ή στο φυσιολογικό δέρμα.
- **Εάν παίρνετε κάποια άλλη θεραπεία για την ψωρίαση και/ή την ψωριασική αρθρίτιδα** όπως κάποιο άλλο ανοσοκατασταλτικό ή φωτοθεραπεία (όταν το σώμα σας υποβάλλεται σε θεραπεία με ένα είδος υπεριώδους (UV) φωτός). Αυτές οι θεραπείες μπορούν επίσης να εξασθενήσουν μέρος του ανοσοποιητικού σας συστήματος. Η ταυτόχρονη χρήση αυτών των θεραπειών με την ουστεκινουμάμπη δεν έχει μελετηθεί. Ωστόσο είναι πιθανό να αυξήσει την πιθανότητα ασθενειών που σχετίζονται με ασθενέστερο ανοσοποιητικό σύστημα.
- **Εάν λαμβάνετε ή λάβατε στο παρελθόν ενέσεις για τη θεραπεία αλλεργιών** – δεν είναι γνωστό εάν η ουστεκινουμάμπη μπορεί να τις επηρεάσει.
- **Εάν η ηλικία σας είναι άνω των 65 ετών** – μπορεί να είναι πιο πιθανό να πάθετε λοιμώξεις.

Εάν δεν είστε σίγουροι αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς, μιλήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν χρησιμοποιήσετε το Eksunbi.

Ορισμένοι ασθενείς παρουσίασαν αντιδράσεις προσομοιάζουσες με λύκο, συμπεριλαμβανομένου δερματικού λύκου ή συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν εμφανίσετε ένα ερυθρό, επηρμένο, φολιδώδες εξάνθημα μερικές φορές με πιο σκούρο περίγραμμα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο ή με πόνους στις αρθρώσεις.

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια

Καρδιακή προσβολή και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια έχουν παρατηρηθεί σε μία μελέτη σε ασθενείς με ψωρίαση που έλαβαν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά τους παράγοντες κινδύνου σας για καρδιακή νόσο και αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο προκειμένου να διασφαλίζει ότι αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια εάν παρουσιάσετε πόνο στο στήθος, αδυναμία ή μη φυσιολογική αίσθηση στη μία πλευρά του σώματός σας, παράλυση προσώπου, ή ανωμαλίες στον λόγο ή την όραση.

Παιδιά και έφηβοι

Η ουστεκινουμάμπη δεν συνιστάται για χρήση σε παιδιά κάτω των 6 ετών με ψωρίαση ή για χρήση σε παιδιά κάτω των 18 ετών με ψωριασική αρθρίτιδα, νόσο του Crohn ή ελκώδη κολίτιδα επειδή δεν έχει μελετηθεί σε αυτή την ηλικιακή ομάδα.

Άλλα φάρμακα, εμβόλια και Eksunbi

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας:

- Εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα.
- Εάν κάνετε πρόσφατα ή πρόκειται να κάνετε εμβόλιο. Ορισμένοι τύποι εμβολίων (εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών) δεν πρέπει να χορηγούνται ενώ χρησιμοποιείτε το Eksunbi.
- Εάν λάβατε Eksunbi ενόσω ήσασταν έγκυος, ενημερώστε τον γιατρό του μωρού σας σχετικά με τη θεραπεία σας με το Eksunbi πριν το μωρό σας λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο, συμπεριλαμβανομένων των ζώντων εμβολίων, όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης). Τα ζώντα εμβόλια δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.

Κόση και θηλασμός

- Εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.
- Δεν έχει παρατηρηθεί υψηλότερος κίνδυνος γενετικών ανωμαλιών σε μωρά που εκτέθηκαν ενδομήτρια στην ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, υπάρχει περιορισμένη εμπειρία με την ουστεκινουμάμπη σε έγκυες γυναίκες. Επομένως, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση

της ουστεκινουμάμπης στην εγκυμοσύνη.

- Εάν είστε γυναίκα σε αναπαραγωγική ηλικία, συνιστάται να αποφύγετε να μείνετε έγκυος και πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη και για τουλάχιστον 15 εβδομάδες μετά την τελευταία θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.
- Το Eksunbi μπορεί να περάσει μέσα από τον πλακούντα και να φτάσει στο αγέννητο μωρό. Εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, το μωρό σας μπορεί να διατρέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση λοίμωξης.
- Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τους γιατρούς του μωρού σας και τους άλλους επαγγελματίες υγείας εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σας, πριν το μωρό λάβει οποιοδήποτε εμβόλιο. Τα ζώντα εμβόλια όπως είναι το εμβόλιο BCG (που χρησιμοποιείται για την πρόληψη της φυματίωσης) δεν συνιστώνται για το μωρό σας κατά τους πρώτους δώδεκα μήνες μετά τη γέννηση εάν λάβατε Eksunbi κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός του μωρού σας συστήσει κάτι διαφορετικό.
- Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα σε πολύ μικρές ποσότητες. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε. Εσείς και ο γιατρός σας θα πρέπει να αποφασίσετε αν θα πρέπει να θηλάσετε ή αν θα χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμπη – μην κάνετε και τα δύο ταυτόχρονα.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η ουστεκινουμάμπη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Το Eksunbi περιέχει πολυσορβικό 80 (E433)

Αυτό το φάρμακο περιέχει 0,04 mg πολυσορβικού 80 (E433) σε κάθε προγεμισμένη σύριγγα (1 ml) που ισοδυναμούν με 0,04 mg/ml. Τα πολυσορβικά μπορεί να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις. Ενημερώστε τον ιατρό σας εάν έχετε γνωστές αλλεργίες.

3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Το Eksunbi ενδείκνυται για χρήση υπό την καθοδήγηση και την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στην αντιμετώπιση των καταστάσεων για τις οποίες προορίζεται το Eksunbi.

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό σας. Μιλήστε με τον γιατρό σας σχετικά με το πότε θα κάνετε τις ενέσεις σας και για τα ραντεβού παρακολούθησης της κατάστασής σας.

Πόσο Eksunbi πρέπει να χορηγείται

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσο Eksunbi χρειάζεστε να λαμβάνετε και για πόσο διάστημα.

Ενήλικες ηλικίας 18 ετών ή άνω

Ψωρίαση ή Ψωριασική Αρθρίτιδα

- Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 45 mg Eksunbi. Οι ασθενείς που ζυγίζουν περισσότερα από 100 χιλιόγραμμα (kg) μπορεί να ξεκινήσουν με μια δόση των 90 mg αντί για 45 mg.
- Μετά την αρχική δόση, θα πάρετε την επόμενη δόση σε 4 εβδομάδες και μετά κάθε 12 εβδομάδες. Οι επακόλουθες δόσεις είναι συνήθως ίδιες με την αρχική δόση.

Νόσος του Crohn ή Ελκώδης Κολίτιδα

- Στη διάρκεια της θεραπείας, η πρώτη δόση των περίπου 6 mg/kg Eksunbi θα χορηγηθεί από τον γιατρό σας στάγδην σε μια φλέβα του βραχίονά σας (ενδοφλέβια έγχυση). Μετά τη δόση έναρξης, θα λάβετε την επόμενη δόση Eksunbi των 90 mg μετά από 8 εβδομάδες και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες μέσω ένεσης κάτω από το δέρμα («υποδοριώως»).
- Σε ορισμένους ασθενείς, μετά την πρώτη ένεση κάτω από το δέρμα, τα 90 mg Eksunbi μπορεί να χορηγηθούν κάθε 8 εβδομάδες. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα πρέπει να λάβετε την επόμενη δόση σας.

Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 6 ετών ή άνω

Ψωρίαση

- Το Eksunbi δεν ενδείκνυται για παιδιατρικούς ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας που ζυγίζουν λιγότερο από 60 kg καθώς το Eksunbi διατίθεται μόνο σε προγεμισμένες σύριγγες των 45 mg και 90 mg για υποδόρια έγχυση. Επομένως, εάν απαιτείται εναλλακτική δόση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν άλλα προϊόντα ουστεκινουμάμπης που προσφέρουν αυτή την επιλογή.
- Ο γιατρός θα υπολογίσει την κατάλληλη δόση για εσάς, συμπεριλαμβανομένης της ποσότητας (όγκου) του Eksunbi που θα πρέπει να ενεθεί για να δώσει τη σωστή δόση. Η σωστή δόση για εσάς εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος κατά τη χορήγηση της εκάστοτε δόσης.
- Εάν ζυγίζετε από 60 kg έως 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 45 mg Eksunbi.
- Εάν ζυγίζετε πάνω από 100 kg, η συνιστώμενη δόση είναι 90 mg Eksunbi.
- Μετά την αρχική δόση, θα λάβετε την επόμενη δόση 4 εβδομάδες αργότερα, και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες.

Πώς χορηγείται το Eksunbi

- Το Eksunbi χορηγείται ως ένεση κάτω από το δέρμα («υποδόρια»). Στην έναρξη της θεραπείας σας, μπορεί το ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό να χορηγήσει με ένεση το Eksunbi.
- Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε ότι μπορείτε να κάνετε οι ίδιοι την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας. Σε αυτήν την περίπτωση, θα εκπαιδευτείτε για τον τρόπο που θα κάνετε την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας.
- Για τις οδηγίες για το πώς να κάνετε την ένεση του Eksunbi, βλέπε «Οδηγίες χορήγησης» στο τέλος αυτού του φύλλου οδηγιών.

Μιλήστε με τον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης στον εαυτό σας.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Eksunbi από την κανονική

Εάν χρησιμοποιήσατε ή σας χορήγησαν μεγαλύτερη δόση Eksunbi, μιλήστε αμέσως με έναν γιατρό ή φαρμακοποιό. Να έχετε πάντα το εξωτερικό κουτί του φαρμάκου μαζί σας, ακόμα κι αν είναι άδειο.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Eksunbi

Εάν ξεχάσατε μια δόση, επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

Εάν σταματήσετε να χρησιμοποιείτε το Eksunbi

Δεν είναι επικίνδυνο να σταματήσετε να χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη. Ωστόσο, εάν σταματήσετε, μπορεί να επανεμφανιστούν τα συμπτώματά σας. Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να έχουν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία.

Αλλεργικές αντιδράσεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε τον γιατρό σας ή αναζητήστε επείγουσα ιατρική βοήθεια αμέσως εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Οι σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις («αναφυλαξία») είναι σπάνιες στα άτομα που παίρνουν ουστεκινουμάμπη (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα). Τα σημεία περιλαμβάνουν:
 - ο δυσκολία στην αναπνοή ή την κατάποση
 - ο χαμηλή αρτηριακή πίεση, που μπορεί να προκαλέσει ζάλη

- ο πρήξιμο στο πρόσωπο, τα χείλη, το στόμα ή το λαιμό.
- Τα συχνά σημεία αλλεργικής αντίδρασης περιλαμβάνουν δερματικό εξάνθημα και κνίδωση (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα).

Σε σπάνιες περιπτώσεις, πνευμονικές αλλεργικές αντιδράσεις και φλεγμονή του πνεύμονα έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ουστεκινουμάμπη. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρουσιάσετε συμπτώματα όπως βήχα, δύσπνοια και πυρετό.

Εάν εμφανίσετε σοβαρή αλλεργική αντίδραση, ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ξανά το Eksunbi.

Λοιμώξεις – μπορεί να χρειαστούν επείγουσα θεραπεία. Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα σημεία.

- Είναι συχνές οι λοιμώξεις της μύτης ή του λαιμού και το κοινό κρυολόγημα (μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10 άτομα)
- Οι λοιμώξεις του θώρακα δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Οι φλεγμονές του ιστού κάτω από το δέρμα («κυτταρίτιδα») δεν είναι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα)
- Ο έρπης ζωστήρας (ένα είδος επώδυνου εξανθήματος με φυσαλίδες) δεν είναι συχνός (μπορεί να επηρεάσει έως και 1 στα 100 άτομα)

Η ουστεκινουμάμπη μπορεί να σας καταστήσει λιγότερο ικανούς να καταπολεμήσετε λοιμώξεις. Κάποιες λοιμώξεις θα μπορούσαν να γίνουν σοβαρές και μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς, μύκητες, βακτήρια (συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης), ή παράσιτα, συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων που κυρίως παρουσιάζονται σε ανθρώπους με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (ευκαιριακές λοιμώξεις). Ευκαιριακές λοιμώξεις του εγκεφάλου (εγκεφαλίτιδα, μηνιγγίτιδα), των πνευμόνων και του οφθαλμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ουστεκινουμάμπη.

Πρέπει να προσέχετε για σημεία λοίμωξης ενώ χρησιμοποιείτε ουστεκινουμάμπη. Αυτά περιλαμβάνουν:

- πυρετό, συμπτώματα που μοιάζουν με γρίπη, νυκτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους
- αίσθηση κόπωσης ή λαχάνιασμα βήχας που δεν περνά
- θερμό, κόκκινο δέρμα που πονάει, ή επώδυνο εξάνθημα στο δέρμα με φυσαλίδες
- αίσθημα καύσου κατά την ούρηση
- διάρροια
- οπτική διαταραχή ή απώλεια όρασης
- κεφαλαλγία, αυχενική δυσκαμψία, ευαισθησία στο φως, ναυτία ή σύγχυση.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα σημεία λοίμωξης. Αυτά μπορεί να είναι σημεία λοιμώξεων, όπως λοιμώξεων του θώρακα, λοιμώξεων του δέρματος, έρπητα ζωστήρα, ή ευκαιριακές λοιμώξεις που θα μπορούσαν να έχουν σοβαρές επιπλοκές. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε οποιοδήποτε είδος λοίμωξης που δεν περνά ή επανέρχεται συνεχώς. Ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσει ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε ουστεκινουμάμπη μέχρι να περάσει η λοίμωξη. Επίσης ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε ανοικτές πληγές ή τραύματα, καθώς μπορεί να μολυνθούν.

Αποφολίδωση δέρματος – αύξηση της ερυθρότητας και της αποφολίδωσης του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος ενδέχεται να είναι συμπτώματα ερυθροδερμικής ψωρίασης ή αποφολιδωτικής δερματίτιδας, οι οποίες είναι σοβαρές δερματοπάθειες. Θα πρέπει να ενημερώσετε αμέσως τον γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιαδήποτε από αυτά τα σημεία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα):

- Διάρροια

- Ναυτία
- Έμετος
- Αίσθημα κόπωσης
- Αίσθημα ζάλης
- Πονοκέφαλος
- Φαγούρα («κνησμός»)
- Πόνος στη μέση, τους μυς ή τις αρθρώσεις
- Πονόλαιμος
- Ερυθρότητα και πόνος στο σημείο που γίνεται η ένεση
- Λοίμωξη των παραρρίνιων κόλπων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 100 άτομα):

- Οδοντικές λοιμώξεις
- Κολπική μυκητιασική λοίμωξη
- Κατάθλιψη
- Φραγμένη ή βουλωμένη μύτη
- Αιμορραγία, μώλωπες, σκλήρυνση, πρήξιμο και φαγούρα εκεί όπου γίνεται η ένεση.
- Αίσθημα αδυναμίας
- Πτώση βλεφάρου και χαλάρωση μυών στη μία πλευρά του προσώπου («παράλυση προσωπικού νεύρου» ή «παράλυση Bell»), που είναι συνήθως παροδική
- Μεταβολή στην ψωρίαση με ερυθρότητα και νέες μικρές, κίτρινες ή λευκές φλύκταινες, μερικές φορές συνοδευόμενες από πυρετό (φλυκταινώδης ψωρίαση)
- Αποφολίωση του δέρματος (αποφολιδώση δέρματος)
- Ακμή

Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 1.000 άτομα)

- Ερυθρότητα και αποφολιδώση του δέρματος σε εκτεταμένη περιοχή του σώματος, η οποία μπορεί να παρουσιάζει φαγούρα ή πόνο (αποφολιδωτική δερματίτιδα). Παρόμοια συμπτώματα αναπτύσσονται ορισμένες φορές ως φυσιική μεταβολή στον τύπο των συμπτωμάτων της ψωρίασης (ερυθροδερμική ψωρίαση)
- Φλεγμονή μικρών αιμοφόρων αγγείων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε δερματικό εξάνθημα με μικρές κόκκινες ή μωβ φουσκάλες, πυρετό ή πόνο στις αρθρώσεις (αγγειίτιδα)

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες (μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10.000 άτομα)

- Φουσκάλες του δέρματος, οι οποίες μπορεί να είναι ερυθρές, κνησμώδεις και επώδυνες (Πομφολυγώδες πεμφιγοειδές).
- Δερματικός λύκος ή σύνδρομο προσομοιάζον με λύκο (ερυθρό, επηρμένο φολιδώδες εξάνθημα σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο πιθανώς με πόνους στις αρθρώσεις).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Eksunbi

- Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.
- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε.
- Φυλάσσετε την προγεμισμένη σύριγγα στο εξωτερικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Εφόσον απαιτείται, μεμονωμένες προγεμισμένες σύριγγες Eksunbi μπορούν επίσης να

φυλάσσονται σε θερμοκρασία δωματίου έως 30 °C για μία μέγιστη μεμονωμένη περίοδο έως 1 μήνα, στο αρχικό κουτί προκειμένου να προστατεύονται από το φως. Καταγράψτε την ημερομηνία κατά την οποία η προγεμισμένη σύριγγα βγήκε από το ψυγείο για πρώτη φορά και την ημερομηνία απόρριψης στο χώρο που παρέχεται στο εξωτερικό κουτί. Στο τέλος αυτής της περιόδου, το προϊόν μπορεί να επανατοποθετείται στο ψυγείο. Απορρίψτε τη σύριγγα εάν δεν έχει χρησιμοποιηθεί εντός 1 μήνα από την αποθήκευση σε θερμοκρασία δωματίου ή έως την αρχική ημερομηνία λήξης, όποιο έρθει νωρίτερα.

- Μην ανακινείτε τις προγεμισμένες σύριγγες του Eksunbi. Παρατεταμένη δυνατή ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στο φάρμακο.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο:

- Μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση και στο κουτί μετά την «EXP». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.
- Εάν το διάλυμα είναι αποχρωματισμένο, θολό ή αν είναι ορατά άλλα ξένα σωματίδια τα οποία αιωρούνται μέσα σε αυτό (βλέπε παράγραφο 6 «Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας»).
- Εάν γνωρίζετε, ή νομίζετε ότι μπορεί να έχει εκτεθεί σε ακραίες θερμοκρασίες (όπως να έχει κατά λάθος καταψυχθεί ή θερμανθεί).
- Εάν το προϊόν έχει ανακινηθεί δυνατά.

Το Eksunbi είναι μόνο για μια χρήση. Προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί και παραμένει στη σύριγγα πρέπει να απορρίπτεται. Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Eksunbi

- Η δραστική ουσία είναι η ουστεκινουμάμπη. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ουστεκινουμάμπης σε 1 ml.
- Τα άλλα συστατικά είναι η ιστιδίνη, η μονοϋδρική υδροχλωρική ιστιδίνη, το πολυσорβικό 80 (E 433), η σακχαρόζη και το ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Eksunbi και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Eksunbi είναι διαυγές, άχρωμο ως ανοιχτό κίτρινο ενέσιμο διάλυμα. Το διάλυμα μπορεί να περιέχει λίγα μικρά ημιδιαφανή ή λευκά σωματίδια πρωτεΐνης. Διατίθεται σε χάρτινο κουτί που περιέχει 1 εφάπαξ δόση σε γυάλινη προγεμισμένη σύριγγα του 1 ml. Κάθε προγεμισμένη σύριγγα περιέχει 90 mg ουστεκινουμάμπης σε 1 ml ενέσιμου διαλύματος.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας και Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Ιχνηλασιμότητα:

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις MM/EEEE
Άλλες πηγές πληροφοριών

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu/>.

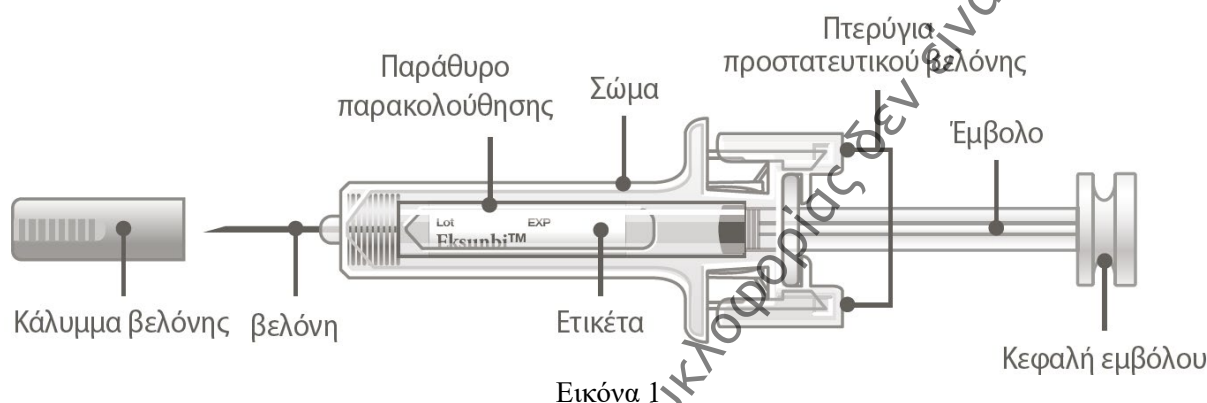
Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Οδηγίες χορήγησης

Στην έναρξη της θεραπείας, ο επαγγελματίας υγείας σας θα σας βοηθήσει με την πρώτη σας ένεση. Ωστόσο, εσείς και ο γιατρός σας μπορεί να αποφασίσετε ότι μπορείτε να κάνετε οι ίδιοι την ένεση του Eksunbi στον εαυτό σας. Αν συμβεί αυτό, θα εκπαιδευτείτε για το πώς να κάνετε την ένεση του Eksunbi. Μιλήστε με τον γιατρό σας αν έχετε οποιεσδήποτε απορίες σχετικά με τη χορήγηση της ένεσης στον εαυτό σας.

- Μην αναμειγνύετε το Eksunbi με άλλα υγρά για ένεση
- Μην ανακινείτε τις προγεμισμένες σύριγγες του Eksunbi. Ο λόγος είναι ότι η δυνατή ανακίνηση μπορεί να προκαλέσει ζημιά στο φάρμακο. Μη χρησιμοποιήσετε το φάρμακο εάν έχει ανακινηθεί δυνατά.

Η Εικόνα 1 δείχνει πώς είναι η προγεμισμένη σύριγγα.



Εικόνα 1

1. Ελέγξτε τον αριθμό των προγεμισμένων συριγγών και προετοιμάστε τα υλικά:

Προετοιμασία για τη χρήση της προγεμισμένης σύριγγας

- Βγάλτε την(τις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) από το ψυγείο. Αφήστε την προγεμισμένη σύριγγα να μείνει εκτός κουτιού για περίπου μισή ώρα. Αυτό θα επιτρέψει στο υγρό να φτάσει σε μία ευχάριστη θερμοκρασία για την ένεση (θερμοκρασία δωματίου). Μη θερμαίνετε την προγεμισμένη σύριγγα με κανέναν άλλο τρόπο (π.χ. σε φούρνο μικροκυμάτων ή σε ζεστό νερό). Μην αφαιρείτε το κάλυμμα της βελόνης της σύριγγας ενώ την αφήνετε να φτάσει σε θερμοκρασία δωματίου.
- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα από το σώμα της σύριγγας με την καλυμμένη βελόνη να δείχνει προς τα πάνω
- Μην την κρατήσετε από την κεφαλή του εμβόλου, το έμβολο, τα πτερύγια προστατευτικού βελόνης ή το κάλυμμα της βελόνης
- Μην τραβήξετε προς τα πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή
- Μην αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνης από την προγεμισμένη σύριγγα μέχρι να σας δοθεί η οδηγία να το κάνετε

Ελέγξτε την(τις) προγεμισμένη(ες) σύριγγα(ες) ώστε να βεβαιωθείτε ότι

- ο αριθμός των προγεμισμένων συριγγών και η περιεκτικότητα είναι σωστή
 - ο Εάν η δόση σας είναι 90 mg θα πάρετε μία προγεμισμένη σύριγγα Eksunbi των 90 mg
- πρόκειται για το σωστό φάρμακο
- δεν έχει περάσει η ημερομηνία λήξης του
- η προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι κατεστραμμένη
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα είναι διαυγές και άχρωμο έως ανοικτό κίτρινο
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι αποχρωματισμένο ή θολό και δεν περιέχει οποιαδήποτε ξένα σωματίδια
- το διάλυμα στην προγεμισμένη σύριγγα δεν είναι παγωμένο.

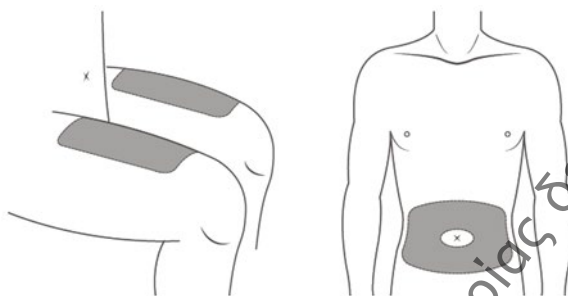
Συγκεντρώστε όλα όσα θα χρειαστείτε και απλώστε τα σε μια καθαρή επιφάνεια. Σε αυτά περιλαμβάνονται αντισηπτικά παντιλάκια, ένα κομμάτι βαμβάκι ή γάζα και ένας περιέκτης αιχμηρών

αντικειμένων.

2. Επιλέξτε και προετοιμάστε τη θέση της ένεσης:

Επιλέξτε τη θέση ένεσης (βλέπε Εικόνα 2)

- Το Eksunbi χορηγείται με ένεση κάτω από την επιδερμίδα (υποδόρια)
- Καλές περιοχές για την ένεση είναι ο άνω μηρός ή γύρω από την κοιλιά (κοιλιακή χώρα), τουλάχιστον 5 cm μακριά από τον ομφαλό (αφαλό)
- Εάν είναι δυνατό, μην χρησιμοποιήσετε περιοχές της επιδερμίδας που παρουσιάζουν σημάδια ψωρίασης
- Εάν πρόκειται να σας βοηθήσει κάποιος, κάνοντάς σας την ένεση, τότε αυτός ή αυτή θα μπορούσε να επιλέξει ως θέση για την ένεση το άνω μέρος του βραχίονα.



*Οι περιοχές με γκρι χρώμα συνιστώνται ως θέσεις της ένεσης.

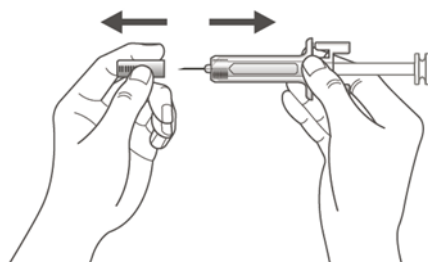
Εικόνα 2

Προετοιμάστε τη θέση ένεσης

- Πλύνετε τα χέρια σας πολύ καλά με σαπούνι και ζεστό νερό
- Καθαρίστε το δέρμα στη θέση ένεσης με ένα αντισηπτικό μαντιλάκι
- **Μην** αγγίζετε την περιοχή αυτή ξανά πριν κάνετε την ένεση
- **Μην** αερίζετε ή φυσάτε την καθαρή περιοχή

3. Αφαιρέστε το κάλυμμα της βελόνης (βλέπε Εικόνα 3):

- Το κάλυμμα της βελόνης **δεν** πρέπει να αφαιρείται μέχρι να είστε έτοιμοι να κάνετε την ένεση της δόσης
- Πάρτε την προγεμισμένη σύριγγα, κρατήστε το σώμα της σύριγγας με το ένα χέρι
- Τραβήξτε το κάλυμμα της βελόνης με μία κίνηση προς τα έξω και πετάξτε το. Μην αγγίζετε το έμβολο ενώ το κάνετε αυτό



Εικόνα 3

- Μπορεί να παρατηρήσετε μία φυσαλίδα αέρα στην προγεμισμένη σύριγγα ή μία σταγόνα υγρού στην άκρη της βελόνης. Και τα δύο αυτά είναι φυσιολογικά και δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν
- Μην αγγίζετε τη βελόνα και μην την αφήσετε να ακουμπήσει σε καμία επιφάνεια
- Μη χρησιμοποιήσετε την προγεμισμένη σύριγγα αν σας πέσει χωρίς το κάλυμμα της βελόνης στη θέση του. Αν συμβεί αυτό, παρακαλούμε επικοινωνήστε με τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Κάντε ένεση με τη δόση αμέσως μόλις αφαιρέσετε το κάλυμμα της βελόνης.

4. Κάντε ένεση με τη δόση:

- Κρατήστε την προγεμισμένη σύριγγα με το ένα χέρι ανάμεσα στο μέσο και το δείκτη και τοποθετήστε τον αντίχειρα στην κορυφή της κεφαλής του εμβόλου και χρησιμοποιήστε το άλλο χέρι για να τσιμπήσετε απαλά την καθαρισμένη περιοχή του δέρματος ανάμεσα στον αντίχειρα και το δείκτη σας. Μην τη σφίγγετε δυνατά
- Μην τραβήξετε προς τα πίσω το έμβολο σε οποιαδήποτε στιγμή
- Με μία μοναδική και γρήγορη κίνηση, εισάγετε τη βελόνα μέσα στο δέρμα όσο βαθιά μπορεί να μπει (βλέπε Εικόνα 4)



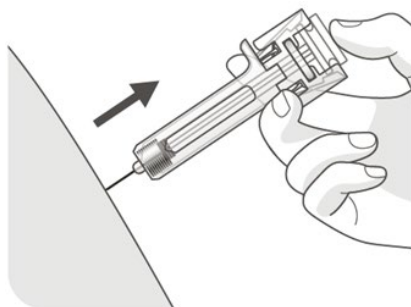
Εικόνα 4

- Ενέστε όλο το φάρμακο πιέζοντας το έμβολο μέχρι να βρεθεί η κεφαλή του εμβόλου τελείως ανάμεσα στα πτερύγια προστατευτικού της βελόνης (βλέπε Εικόνα 5)



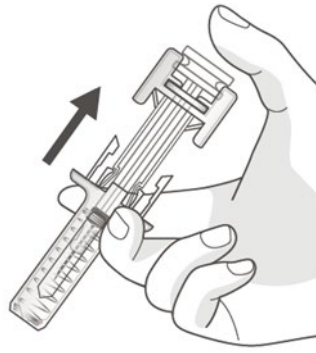
Εικόνα 5

- Όταν το έμβολο έχει πιεστεί μέχρι μέσα, συνεχίστε να ασκείτε πίεση στην κεφαλή του εμβόλου, βγάλτε τη βελόνα και αφήστε το δέρμα (βλέπε Εικόνα 6)



Εικόνα 6

- Βγάλτε αργά τον αντίχειρά σας από την κεφαλή του εμβόλου ώστε να αφήσετε την άδεια σύριγγα να κινηθεί προς τα πάνω, μέχρι να καλυφθεί όλη η βελόνη από το προστατευτικό της βελόνης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 7:



Εικόνα 7

5. Μετά την ένεση:

- Πιέστε ένα αντισηπτικό μαντιλάκι πάνω από τη θέση της ένεσης για λίγα δευτερόλεπτα μετά την ένεση.
- Μπορεί να υπάρξει μικρή ποσότητα αίματος ή υγρού στη θέση της ένεσης. Αυτό είναι φυσιολογικό.
- Μπορείτε να πιέσετε ένα κομμάτι βαμβάκι ή μία γάζα πάνω από τη θέση της ένεσης και να το κρατήσετε για 10 δευτερόλεπτα.
- Μην τρίβετε το δέρμα στη θέση της ένεσης. Μπορείτε να καλύψετε τη θέση της ένεσης με ένα μικρό αυτοκόλλητο επίδεσμο, αν είναι απαραίτητο.

6. Απόρριψη:

- Οι χρησιμοποιημένες σύριγγες πρέπει να τοποθετούνται σε έναν ανθεκτικό στα τρυπήματα περιέκτη, όπως έναν περιέκτη για αιχμηρά αντικείμενα (βλέπε Εικόνα 8). Ποτέ μην χρησιμοποιήσετε ξανά την ίδια σύριγγα, για τη δική σας ασφάλεια και υγεία και για την ασφάλεια των άλλων. Απορρίψτε τους περιέκτες για αιχμηρά αντικείμενα σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις
- Τα αντισηπτικά επιθέματα και άλλα υπολείμματα μπορούν να απορριφθούν στα απορρίμματά σας.



Εικόνα 8