

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eksunbi, 130 mg infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 26 ml kontsentraadis (5 mg/ml).

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis on suunatud interleukiin (IL)-12/23 vastu ning toodetud hiina hamstri munasarja (CHO) rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on selge, värvitu kuni helekollane ja selle pH on $6,0 \pm 0,3$. Lahuse osmolaalsus on 290 ± 30 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Crohni tõbi

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNF-alfa antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu või kellel selline ravi on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Haavandiline koliit

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu või kellel selline ravi on meditsiiniliselt vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Eksunbi infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada Crohni tõve või haavandilise koliidi diagnoosimises ja ravis kogenud arstide järelevalve all ja juhendamisel. Eksunbi infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada üksnes sissejuhatava intravenoosse annuse manustamiseks.

Annustamine

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Eksunbi ravi alustatakse ühekordse intravenoosse annusega, mis sõltub kehakaalust. Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatakse mitut Eksunbi 130 mg viaali. Vialide täpne arv on esitatud tabelis 1 (ettevalmistamine vt lõik 6.6).

Tabel 1 Eksunbi algne intravenoosne annus

Patsiendi kehakaal annustamise ajal	Soovitav annus ^a	Eksunbi 130 mg viaalide arv
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Ligikaudu 6 mg/kg

Esimene subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosset annust. Teave järgnevate subkutaansete annuste manustamisskeemi kohta: vt Eksunbi süstelahuse (süstlis) ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Eakad (≥ 65-aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Selles patsiendirühmas ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel Crohni tõvega või haavandilise koliidiga lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Eksunbi 130 mg on ainult intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse vähemalt ühe tunni jooksul.

Juhised ravimi lahjendamiseks enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos; vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Biooloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ustekinumabil on potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud raskeid bakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone (vt lõik 4.8).

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, sh tuberkuloosi reaktiivatsiooni, teistest oportunistlikest bakteriaalsetest infektsioonidest (sh atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon, *listeria* meningiit, *legionella* pneumoonia ja nokardioos), oportunistlikest seeninfektsioonidest, oportunistlikest viirusinfektsioonidest (sh *herpes simplex* 2 põhjustatud entsefaliit) ja parasiitide infektsioonidest (sh silma toksoplasmoos).

Ettevaatlik tuleb olla, kui kaalutakse ustekinumabi manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb korduvaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist ustekinumabiga tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes.

Ustekinumabi ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne ustekinumabi manustamist. Enne ravi alustamist ustekinumabiga tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või

aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. Ustekinumabi saavaid patsiente tuleb ravi ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes.

Patsientidele tuleb öelda, et nad otsiksid meditsiinilist abi, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid. Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ustekinumabi ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosuppressantidel nagu ustekinumab on potentsiaal suurendada pahaloomuliste kasvaja riski. Mõnedel patsientidel, kes said ustekinumabi kliinilistes uuringutes, ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel, tekkisid nii pahaloomulised nahakasvaja kui nahaga mitte seotud pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.8). Psoriaasiga patsientidel, kes on oma haiguse kestel saanud ravi teiste bioloogiliste ravimitega, võib olla suurem risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ravi ajal ustekinumabiga pahaloomuline kasvaja. Seetõttu tuleb ustekinumabi manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Kõiki patsiente, eriti üle 60-aastaseid, kellel on anamneesis pikaaegne ravi immunosuppressandiga või PUVA-ravi, tuleb jälgida nahavähi tekke suhtes (vt lõik 4.8).

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Esinenud on anafülaksia ja angioödeemi. Anafülaktilise või ükskõik millise raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja ustekinumabi kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes täheldati infusiooniga seotud reaktsioone (vt lõik 4.8). Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest infusioonile. Kui täheldatakse tõsist või eluohtlikku reaktsiooni, tuleb alustada sobivat ravi ja ustekinumabi kasutamine tuleb lõpetada.

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud allergilise alveoliidi, eosinofiilse pneumoonia ja mitteinfektsioosse organiseeruva pneumoonia juhtudest. Kliinilisteks ilminguteks olid köha, düspnoe ja interstitsiaalsed infiltraadid, mis tekkisid pärast ühe kuni kolme annuse manustamist. Tõsiste tagajärgede hulka kuulusid hingamispuudulikkus ja pikenenud haiglaravi. Teatati seisundi paranemisest pärast ustekinumabi manustamise lõpetamist ning mõnedel juhtudel ka kortikosteroidide manustamisest. Kui infektsioon on välistatud ja diagnoos on kinnitatud, tuleb lõpetada ustekinumabi manustamine ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed nähud

Psoriaasiga patsientidel, kes said ustekinumabi turuletulekujärgses jälgimisuuringus, on täheldatud kardiovaskulaarseid nähte, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud. Ravi ajal ustekinumabiga tuleb regulaarselt hinnata kardiovaskulaarsete haiguste riskitegureid.

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nt *Bacillus Calmette-Guerin* -i – BCG) ei soovitata koos ustekinumabiga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatel patsientidel. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb ravi ustekinumabiga pärast viimase annuse manustamist vähemalt 15 nädalaks peatada ja ravimit võib uuesti kasutama hakata alles 2 nädalat pärast vaktsineerimist.

Arstid peavad enne vaktsiini määramist lugema vastava vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat infot ja juhiseid immunosupressantide kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Patsiendid, kes saavad ustekinumabi, võivad samaaegselt saada inaktiveeritud või surmatud vaktsiini.

Pikaajaline ravi ustekinumabiga ei suru maha humoraalset immuunvastust pneumokoki polüsahhariidide ega teetanuse vaktsiinide vastu (vt lõik 5.1).

Samaaegne immunosupressiivne ravi

Ustekinumabi tõhusust ja ohutust ei ole psoriaasi uuringutes hinnatud, kui samaaegselt kasutatakse teisi immunosupressante, sh bioloogilisi preparaate või fototeraapiat. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne metotreksaadi (MTX) kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosupressantide ja ustekinumabi samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosupressandi kasutamiselt tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

Ustekinumabi ei ole hinnatud patsientidel, kellel on läbi viidud allergia immunoteraapia. Ei ole teada, kas ustekinumab võib mõjutada allergia immunoteraapiat.

Masked nahareaktsioonid

Psoriaasiga patsientidel on pärast ravi ustekinumabiga teatatud eksfoliatiivsest dermatiidist (vt lõik 4.8). Naastulise psoriaasiga patsientidel võib haiguse loomuliku kulu käigus tekkida erütrodermiline psoriaas, mille sümptomid on eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsientide psoriaasi jälgimisel peavad arstid olema valvsad erütrodermilise psoriaasi ja eksfoliatiivse dermatiidi sümptomite suhtes. Kui need sümptomid tekivad, tuleb alustada asjakohast ravi. Kui kahtlustatakse ravimreaktsiooni, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada.

Luupusega seotud seisundid

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud luupusega seotud seisundite, sh kutaanse erütematoosse luupuse ja luupusesarnase sündroomi, juhtudest. Kui tekivad nahakahjustused, eriti päikese eest kaitsmata piirkondades või kui nendega kaasneb artralgia, peab patsient kohe pöörduma arstile. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kinnitatud näidustuste kliinilistes uuringutes ei täheldatud 65-aastastel ja vanematel Ustekinumabi saavatel patsientidel erinevusi efektiivsuses või ohutuses võrreldes nooremate patsientidega, kuid 65-aastaste ja vanemate patsientide arv ei olnud piisav, et hinnata nende ravivastust võrreldes nooremate patsientidega. Kuna eakate patsientide populatsioonis on infektsioonide esinemissagedus üldiselt suurem, tuleb eakate ravis kasutada ravimit ettevaatusega.

Sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid ravimpreparaati lahjendatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Polüsorbaat 80

Ustekinumab sisaldab 10,4 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes annuseühikus, mis vastab 0,40 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos ustekinumabiga manustada.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümne kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

III faasi uuringute populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis uuriti ravimite, mida psoriaasiga patsiendid kõige sagedamini samaaegselt kasutavad (sh paratsetamool, ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape, metformiin, atorvastatiin ja levotüroksiin), toimeid ustekinumabi farmakokineetikale. Ei leitud mingeid viiteid sellele, et ustekinumabil oleks koostoimeid nimetatud samaaegselt kasutatavate ravimitega. See analüüs põhines vähemalt 100 patsiendi andmetel (> 5% uuritud populatsioonist), kes said samaaegselt neid ravimeid vähemalt 90% ulatuses uuringu ajast. Ustekinumabi farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne MTX-i, MSPVA-de, 6-merkaptopuriini, asatiopriini ja suukaudsete kortikosteroidide manustamine psoriaatilise artriidi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidele, eelnev kokkupuude TNF-alfa vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientidel ega eelnev kokkupuude bioloogilise ravimiga (nt TNF-alfa vastased ained ja/või vedolizumab) haavandilise koliidiga patsientidel.

Ühe *in vitro* uuringu ja ühe aktiivse Crohni tõvega patsientidel läbi viidud I faasi uuringu põhjal ei ole samal ajal CYP450 substraate kasutavatel patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Ustekinumabi kasutamise ohutust ja tõhusust koos teiste immunosupressantidega, sh bioloogiliste preparaatide või fototeraapiaga, ei ole psoriaasi uuringutes uuritud. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed mõõduka arvu raseduste kohta pärast kokkupuudet ustekinumabiga, mille tulemused olid teada (sh enam kui 450 rasedust, mille puhul kokkupuude toimus esimesel trimestril), ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski suurenemist vastsündinul.

Loomkatsetest ei nähtu otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on siiski piiratud. Ettevaatusabinõuna on soovitatav ustekinumabi kasutamist raseduse ajal vältida.

Ustekinumab läbib platsentaarbarjääri ja seda on tuvastatud raseduse ajal ustekinumabiga ravitud naissoost patsientidele sündinud imikute seerumis. Selle leiu kliiniline mõju on teadmata, kuid üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud imikutel võib olla suurenenud infektsioonirisk. Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümne kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi

sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Imetamine

Piiratud andmed avaldatud kirjandusallikatest viitavad sellele, et ustekinumab eritub inimese rinnapiima väga väikestes kogustes. Ei ole teada, kas ustekinumab imendub pärast suukaudset manustamist süsteemselt. Kuna ustekinumab võib imikutel kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb teha otsus, kas katkestada rinnapiimaga toitmine ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu või katkestada ravi ustekinumabiga, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasulikest toimetest lapsele ja ustekinumabiga ravimise kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

Ustekinumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ustekinumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbiviidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüngiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige raskem kõrvaltoime oli tõsine ülitundlikkusreaktsioon, sh anafülaksia (vt lõik 4.4). Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientide üldised ohutusprofiilid olid sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool kirjeldatud ohutusandmed peegeldavad ekspositsiooni täiskasvanud patsientidel ustekinumabile 14-s II ja III faasi uuringus 6710 patsiendil (4135 psoriaasiga ja/või psoriaatilise artriidiga, 1749 Crohni tõvega ja 826 haavandilise koliidiga patsienti). See hõlmab ekspositsiooni ustekinumabile psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel kestusega vähemalt 6 kuud (4577 patsienti) või vähemalt 1 aasta (3648 patsienti). 2194 psoriaasi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 4 aastat ning 1148 psoriaasi või Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 5 aastat.

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest, samuti turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, vöötohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: rasked ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaksia, angioödeem)
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon

Närvüsteemi häired	Sage: pearinglus, peavalu Aeg-ajalt: näo halvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: orofarüingealne valu Aeg-ajalt: ninakinnisus Harv: allergiline alveoliit, eosinofiilne pneumoonia Väga harv: organiseeruv pneumoonia*
Seedetrakti häired	Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kihelus Aeg-ajalt: pustulaarne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasvalu, liigesevalu Väga harv: luupusesarnane sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: väsimus, erütem süstekohal, valu süstekohal Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (sh hemorraagiad, verevalumid, süstekoha kõvaks tõmbumine, tursed ja sügelus), asteenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga uuringutes oli infektsioonide ja raskete infektsioonide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Nende kliiniliste uuringute platseebokontrollitud osas oli ustekinumabiga ravitud patsientidel infektsioonide esinemissagedus 1,36 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,34 juhtu. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (30 rasket infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 rasket infektsiooni 434 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) (vt lõik 4.4).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis esindasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 227 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes, 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,85 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta ja raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (289 rasket infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ning teatatud raskete infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

Kliinilistes uuringutes ei tekkinud tuberkuloosi latentse tuberkuloosiga patsientidel, kes said samaaegselt ravi isoniasiidiga.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute ajal oli pahaloomuliste kasvajate (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,11 juhtu 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta (1 patsient 929 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,23 juhtu (1 patsient 434 jälgimisperioodi patsientaasta kohta). Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel oli 0,43 juhtu 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta (4 patsienti 929 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,46 juhtu (2 patsienti 433 jälgimisperioodi patsientaasta kohta).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis kirjeldasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 205 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes,

0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Pahaloomulistest kasvajatest (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) teatati 76 patsiendil 15 205 järeljälgimise patsiendiaasta kohta (esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,50 juhtu jälgimisperioodi 100 patsiendiaasta kohta). Ustekinumabiga ravitud patsientidel oli pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus võrreldav üldpopulatsioonis täheldatuga [standardiseeritud esinemismäär = 0,94 (95% usaldusintervall: 0,73...1,18), mis on kohandatud vanuse, soo ja rassi kohta]. Kõige sagedamini täheldatud pahaloomulised kasvajad peale mitte-melanoomsete nahavähkide olid eesnäärmevähk, melanoom, kolorektaalne ja rinnanäärmevähk. Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,46 juhtu jälgimisperioodi 100 patsiendiaasta kohta (69 patsienti jälgimisperioodi 15 165 patsiendiaasta kohta). Basaalse ja skvamoosrakulise nahavähi suhe (3 : 1) patsientidel on võrreldav eeldatava suhtega üldises populatsioonis (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkus- ja infusioonireaktsioonid

Crohni tõve ja haavandilise koliidi intravenoosse sissejuhatava ravi uuringutes ei teatatud ühekordse intravenoosse annuse manustamise järgselt ühestki anafülaksia või muu tõsise infusioonireaktsiooni juhtumist. Neis uuringutes teatati infusiooni ajal või ühe tunni jooksul pärast infusiooni tekkinud kõrvaltoimetest 2,2%-l 785-st platseeboravi saanud patsientidest ja 1,9%-l 790-st ustekinumabi soovitatava annusega ravitud patsiendist. Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest infusiooniga seotud reaktsioonidest, sh anafülaktilistest reaktsioonidest infusioonile (vt lõik 4.4).

Lapsed

6-aastased ja vanemad naastulise psoriaasiga lapsed

Ustekinumabi ohutust on uuritud kahes III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Esimene uuring viidi läbi 110-l 12...17-aastasel patsiendil, keda raviti kuni 60 nädala jooksul, ning teine uuring viidi läbi 44-l 6.11-aastasel patsiendil, keda raviti kuni 56 nädala jooksul. Üldiselt olid neis kahes uuringus, mis hõlmasid kuni 1 aasta ohutusandmeid, teatatud kõrvaltoimed sarnased nendega, mida täheldati eelnevates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ravimit ühekordselt veenisiseselt manustatud annuses 6 mg/kg, ilma annust limiteeriva toksilisuse ilmnemiseta. Üleannustamise korral on soovitatav patsiendi jälgimine kõrvaltoimete sümptomite või nähtude suhtes ja viivitamatu sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC05.

Eksunbi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1k monoklonaalne antikeha, mis seondub tugevalt ja spetsiifiliselt inimese tsütokiinide interleukiin (IL)-12 ja IL-23 valguliste p40 ühisalaühikutega. Ustekinumab inhibeerib inimese IL-12 ja IL-23 bioaktiivsust, takistades nende tsütokiinide seondumist nende IL-12Rβ1 retseptorvalguga, mis paikneb immuunrakkude pinnal. Ustekinumab ei saa seonduda IL-12 või IL-23-ga, mis on juba seondunud rakupinna IL-12Rβ1 retseptoritega. Seega ei mõjuta ustekinumab tõenäoliselt täiendavat või antikeha poolt vahendatud IL-12 ja/või IL-23 retseptorit kandva raku tsütotoksilisust. IL-12 ja IL-23 on heterodimeersed tsütokiinid, mida

sekreteerivad aktiveeritud antigeeni esitlevad rakud (*antigen presenting cells (APC)*), nagu makrofaagid ja dendriidi rakud ja mõlemad tsütokiinid osalevad immuunsüsteemi funktsioneerimises; IL-12 stimuleerib naturaalseid tappurakke ja viib CD4+ T-rakkude diferentseerumise T-helper 1 (Th1) fenotüübi suunda, IL-23 soodustab T-helper 17 (Th17) signaalraja toimimist. Kuid IL-12 ja IL-23 ebanormaalsed regulatsiooni on seostatud immuunsuse poolt vahendatud haigustega nagu psoriaas, psoriaatiline artriit, Crohni tõbi ja haavandiline koliit.

Seondudes IL-12 ja IL-23 p40 ühisalaühikuga võib ustekinumab avaldada oma kliinilist toimet nii psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral läbi Th1 ja Th17 tsütokiinide signaalraja takistamise, mis on kesksed nende haiguste patoloogias.

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravimise tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valgu (CRV) ning fekaalse kalprotektiini väärtused. Vähenemine püsis seejärel kogu säilitusfaasi kestel. Uuringu jätkufaasi jooksul lüheni CRV väärtust ja säilitusravi jooksul täheldatud vähenemised olid üldiselt püsivad kuni 252. nädalani.

Haavandilise koliidiga patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravimise tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud CRV ning fekaalse kalprotektiini väärtused, vähenemine püsis kogu säilitusfaasi kestel ja uuringu jätkufaasi ajal kuni 200. nädalani.

Immuniseerimine

Pikaajalise psoriaasi jätku-uuringu 2 (PHOENIX 2) ajal tekkis vähemalt 3,5 aasta jooksul ustekinumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel samasugune antikeha vastus nii pneumokoki polüsahhariidide kui ka teetanuse vaktsiinide suhtes nagu mittesüsteemselt ravitud psoriaasi kontrollrühmal. Sama suurel hulgal täiskasvanud patsientidel, nii ustekinumabiga ravitud kui ka kontrollrühma patsientidel, tekkisid pneumokoki- ja teetanusevastased antikehad kaitsval tasemel ning sarnased antikehade tiitrid.

Kliiniline efektiivsus

Crohni tõbi

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsuseindeksi [CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*] skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450). Kliiniline arendusprogramm koosnes kahest 8 nädalat kestnud intravenoosse sissejuhatava ravi uuringust (UNITI-1 ja UNITI-2), millele järgnes 44 nädalat kestnud subkutaanne ravimi ärajätu säilitava ravi randomiseeritud uuring (IM-UNITI), mis kokkuvõttes tähendas 52 nädalat kestnud ravi.

Sissejuhatava ravi uuringutes osales 1409 patsienti (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$). Mõlema sissejuhatava ravi uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kliinilise ravivastusega (mis määratleti kui CDAI skoori langus ≥ 100 punkti võrra) isikute osakaal 6. nädalal. Efektiivsusandmed koguti ja analüüsiti mõlema uuringu 8. nädalal. Suukaudsete kortikosteroidide, immunomodulaatorite, aminosalitsülaatide ja antibiootikumide samaaegne manustamine oli lubatud ning 75% patsientidest said jätkuvalt vähemalt ühte neist ravimitest. Mõlemas uuringus patsiendid randomiseeriti ning neile manustati 0-nädalal intravenoosselt ühekordse annusena kas ustekinumabi astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF-alfa vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF-alfa vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF-alfa vastast ravi. Selles uuringus osalenutest oli saavutanud ebapiisava algse ravivastuse 29,1% patsientidest (esmaselt ravile mitte allunud), 69,4% oli ravivastuse saavutanud, kuid see kadus (sekundaarselt ravile mitte allunud) ning 36,4%-l esines TNF-alfa vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF-alfa vastast ravi saanud või

olid saanud, kuid TNF-alfa vastane ravi ebaõnnestus (31,4%).

Nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus oli kliinilise ravivastuse ja remissiooniga patsientide osakaal ustekinumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (tabel 3). Ustekinumabiga ravitud patsientidel olid kliiniline ravivastus ja remissioon märkimisväärsed juba 3. ravinädalal ning seisundi paranemine jätkus kuni 8. nädalani. Nendes sissejuhatava ravi uuringutes oli efektiivsus kõrgem ning püsis paremini astmelise annuse rühmas võrreldes 130 mg annuserühmaga ning seetõttu on intravenoosseks sissejuhatuseks soovitatav kasutada astmelist annust.

Tabel 3 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni indutseerimine uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Platseebo N = 247	Ustekinumabi soovitatav annus N = 249	Platseebo N = 209	Ustekinumabi soovitatav annus N = 209
Kliiniline remissioon, 8. nädal	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 6. nädal	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 8. nädal	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 3. nädal	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 6. nädal	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

Ravivastus 70 punkti tähendab CDAI skoori vähenemist vähemalt 70 punkti võrra

* TNF-alfa vastase ravi ebaõnnestumine

** Konventsionaalse ravi ebaõnnestumine

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Säilitusravi uuringus (IM-UNITI) hinnati 388 patsienti, kes saavutasid uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi sissejuhatava raviga 8. nädalaks 100-punktilise kliinilise ravivastuse. Patsiendid randomiseeriti subkutaanse säilitusravi rühmadesse ning neile manustati 44 nädala jooksul kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot (soovitatav säilitusravi skeem vt ustekinumabi süstelahuse (süstlis) ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

44. nädalaks oli kliinilises remissioonis ja ravivastusega patsientide osakaal ustekinumabi rühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas (vt tabel 4).

Tabel 4 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni püsimine uuringus IM-UNITI (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava annuse manustamist)

	Platseebo*	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 128 [†]	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 129 [†]
Kliiniline remissioon	36%	53% ^a	49% ^b
Kliiniline ravivastus	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikosteroidide vaba kliiniline remissioon	30%	47% ^a	43% ^c
Kliiniline remissioon patsiendirühmades:			
remissioonis säilitusravi alustamisel	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
patsiendid, kes ei ole TNF-alfa vastast ravi saanud	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)

ptsid, kes tulid uuringust CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)
Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine			
* Platseeborühma kuulusid ptsid, kes olid saavutanud ravivastuse ustekinumabile ning randomiseeriti säilitusravi alguses platseeborühma.			
† Ptsid, kellel ustekinumabi säilitusravi alustamisel oli kliiniline ravivastus 100 punkti			
‡ Ptsid, kellel oli ebaõnnestunud konventsionaalne ravi, kuid mitte TNF-alfa vastane ravi			
§ Ptsid, kellel esines talumatust/ravile mitteallumine TNF-alfa ravi suhtes			
^a p < 0,01			
^b p < 0,05			
^c nominaalselt märkimisväärne (p < 0,05)			

Uuringus IM-UNITI ei säilinud ustekinumabi ravivastus 29 ptsil 129-st, kes said ravi iga 12 nädala järel. Neil lubati kohandada ustekinumabi annustamissagedust ühe korra iga 8 nädala järel. Ravivastuse kadumisenähtude defineeriti CDAI skoori väärtus ≥ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine ≥ 100 punkti võrra algväärtusega võrreldes. 16 nädalat pärast annuse kohandamist oli 41,4% neist ptsidest saavutanud kliinilise remissiooni.

Ptsid, kes ei saavutanud UNITI-1 ja UNITI-2 uuringutes ustekinumabi sissejuhatava ravi järgselt 8. nädalaks kliinilist ravivastust (476 ptsi), liideti säilitusravi uuringu (IM-UNITI) randomiseerimata osaga ning said uuringusse sisenemisel 90 mg ustekinumabi subkutaanse süste. Kaheksa nädalat hiljem oli 50,5% ptsidest saavutanud kliinilise ravivastuse ning jätkasid säilitusravi skeemiga üks kord iga 8 nädala järel; neist ptsidest, kes jätkasid säilitusannuste manustamist, enamikul püsis ravivastus (68,1%) ja saabus remissioon (50,2%) 44. nädalal suhtega, mis sarnaneb ptsidele, kes olid algselt allunud ustekinumabi sissejuhatavale ravile.

131 ptsist, kes allusid ustekinumabi sissejuhatavale ravile ja säilitusravi uuringu algul randomiseeriti platseeborühma, kaotas edaspidi ravivastuse 51 ptsi. Neile manustati subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel. Enamus ptsidest, kelle ravivastus kadus ning kes alustasid taas ravi ustekinumabiga, tegid seda 24 nädala jooksul pärast sissejuhatavat infusiooni. 16 nädalat pärast esimese subkutaanse ustekinumabi annuse manustamist saavutas 70,6% neist 51 ptsist kliinilise ravivastuse ning 39,2% kliinilise remissiooni.

Uuringus IM-UNITI 44 nädalat osalenud ptsid loeti sobivaks jätkama uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga ravi saanud 567 ptsil püsisid kliiniline remissioon ja ravivastus üldjuhul 252. nädalani nii nendel ptsidel, kellel oli ebaõnnestunud TNF-ravi kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud Crohni tõvega ptsidel uusi ohutusprobleeme kuni 5 raviaasta jooksul.

Endoskoopia

Ühes alamuuringus hinnati endoskoopiliselt limaskesta välimust 252 ptsil, kellel oli ravieelselt sobiv endoskoopiline haiguse aktiivsus. Esmaseks tulemusnäitajaks oli *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD) skoori muutus võrreldes ravieelsega. SES-CD on koondskoor, mis saadakse 5 niude-käärsoole segmendi hindamisel, võttes arvesse haavandite olemasolu/suurst, haavandilise pinnaga limaskesta osakaalu, mis tahes muude kahjustustega limaskesta osakaalu ja ahenemiste/striktuuride olemasolu/tüüpe. 8. nädalal, pärast ühekordse sissejuhatava intravenoosse annuse saamist, oli SES-CD skoori muutus ustekinumabi rühmas (n = 155, keskmine muutus = -2,8) suurem kui platseeborühmas (n = 97, keskmine muutus = -0,7, p = 0,012).

Fistulite ravivastus

Ravieelselt eritist väljutavate fistulitega ptside alarühmas (8,8%; n = 26) saavutas 12 ptsi 15-st (80%) ustekinumabiga 44 nädala jooksul fistulite ravivastuse (mis defineeriti kui eritist väljutavate fistulite arvu $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi uuringu algushetkega) võrreldes 5/11 (45,5%) platseebot saanud ptsidest.

Tervisega seotud elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati põletikulise soolehaiguse küsimustikku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) ja SF-36 küsimustikke. Võrreldes platseeboga esines ustekinumabi saanud patsientidel 8. nädalal IBDQ üldskoori ja SF-36 *Mental Component Summary Score* skoori statistiliselt olulisel määral suurem ja kliiniliselt oluline paranemine nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus ning SF-36 *Physical Component Summary Score* skoori paranemine UNITI-2 uuringus. IM-UNITI uuringus ustekinumabiga ravitud patsientidel püsis selline seisundi paranemine 44. nädalani üldiselt paremini kui platseeborühmas. Tervisega seotud elukvaliteedi paranemine püsis uuringu jätkufaasis üldjuhul 252. nädalani.

Haavandiline koliit

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 2). Kliiniline arendusprogramm hõlmas ühte intravenoosse sissejuhatava ravi uuringut (viidatud kui UNIFI-I) kestusega kuni 16 nädalat, millele järgnes 44-nädalane subkutaanne ravimi ärajäta säilitava ravi randomiseeritud uuring (viidatud kui UNIFI-M), mis kokkuvõttes tähendas vähemalt 52 nädalat kestnud ravi.

UNIFI-I ja UNIFI-M puhul näidatud efektiivsustulemused põhinesid endoskoopiatulemuste kesksel läbivaatusel.

UNIFI-I hõlmas 961 patsienti. Sissejuhatava ravi uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes olid 8. nädalal kliinilises remissioonis. Patsiendid randomiseeriti 0-nädalal ja neile manustati ühekordse intravenoosse annusena kas soovitatav astmeline annus, ligikaudu 6 mg/kg (vt tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Samaaegselt oli lubatud kasutada kortikosteroidide, immunomodulaatorite ja aminosalitsülaatide suukaudseid annuseid ning 90%-l patsientidest jätkati ravi vähemalt ühega neist ravimitest. Patsiendi uuringusse kaasamise tingimuseks oli ebaõnnestunud tavapärane ravi (kortikosteroidid või immunomodulaatorid) või vähemalt ühe bioloogilise ravimi kasutamine (TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab). 49%-l patsientidest oli ebaõnnestunud tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi (neist 94% ei olnud bioloogilist ravi saanud). 51%-l patsientidest oli bioloogiline ravi ebaõnnestunud või ei olnud talutav. Ligikaudu 50%-l patsientidest oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF-alfa vastane ravi (neist 48% olid esmased ravile mitteallujad) ja 17%-l patsientidest oli ebaõnnestunud vähemalt üks TNF-alfa vastane ravi ja ravi vedolizumabiga.

Uuringus UNIFI-I oli 8. nädalal kliinilises remissioonis oluliselt suurem osa ustekinumabi ravirühma patsientidest võrreldes platseeboga (tabel 5). Juba 2. nädalal, varaseimal plaanipärasel uuringuviisiidil, ning edaspidi igal viisiidil ei esinenud rektaalset veritsust või oli saavutatud normaalne sooletegevuse regulaarsus suuremal osal ustekinumabravi patsientidest võrreldes platseeborühma patsientidega. Samuti täheldati juba 2. nädalal osalise Mayo skoori ja sümptomaatilise remissiooni olulisi erinevusi ustekinumabi ja platseebo puhul.

Valitud tulemusnäitajate puhul oli efektiivsus kõrgem astmelise annuse rühmas (6 mg/kg) võrreldes 130 mg annuse rühmaga, seetõttu on intravenoosse sissejuhatava ravi annusena soovitatav kasutada astmelist annustamist.

Tabel 5 Kokkuvõte põhilistest efektiivsuse tulemusnäitajatest uuringus UNIFI-I (8. nädal)

	Platseebo N = 319	Ustekinumabi soovitatav annus[†] N = 322
Kliiniline remissioon*	5%	16% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	0% (0/47)	10% (6/58) ^c

Kliiniline ravivastus [§]	31%	62% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Limaskesta paranemine [†]	14%	27% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Sümptomaatiline remissioon [‡]	23%	45% ^b
Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine [‡]	8%	21% ^b

[£] Ustekinumabi infusiooni annus kehakaalupõhise annustamisskeemi alusel on täpsustatud tabelis 1.

* Kliiniline remissioon on määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1 .

§ Kliiniline ravivastus on määratletud kui Mayo skoori vähenemine võrreldes ravieelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti, kusjuures esineb kas ravieelse rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 või rektaalse veritsuse alamskoori väärtus 0 või 1.

¥ TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab.

† Limaskesta paranemine on määratletud kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 või 1.

‡ Sümptomaatiline remissioon on defineeritud kui Mayo roojamissageduse alamskoor 0 või 1 ja rektaalse veritsuse alamskoor 0.

‡ Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine on määratletud kui roojamissageduse alamskoor 0 või 1, rektaalse veritsuse alamskoor 0 ja endoskoopia alamskoor 0 või 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominaalselt oluline ($p < 0,001$)

^c Nominaalselt oluline ($p < 0,05$)

Uuringus UNIFI-M hinnati 523 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast ustekinumabi ühekordset i.v. manustamist uuringus UNIFI-1. Patsiendid randomiseeriti ja neile manustati subkutaanse säilitusravi skeemi järgi kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot 44 nädala jooksul (soovitav annustamine säilitusravi korral: vt ustekinumabi süstelahuse (süstlis) ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

44. nädalal oli mõlemas ustekinumabi ravirühmas saavutanud kliinilise remissiooni oluliselt suurem osa patsientidest kui platseeborühmas (vt tabel 6).

Tabel 6 Kokkuvõte põhilistest efektiivsuse mõõdikutest uuringus UNIFI-M (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava ravi annuse manustamist)

	Platseebo* N = 175	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 176	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 172
Kliiniline remissioon**	24%	44% ^a	38% ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	15% (4/27)	33% (7/21) ^e	23% (5/22) ^e
Kliinilise ravivastuse püsimine 44. nädalani [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	41% (11/27)	67% (14/21) ^e	50% (11/22) ^e

Limaskesta paranemine [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalani [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [£]	23%	42% ^a	38% ^b
Kestev remissioon ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Sümptomaatiline remissioon [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Pärast ravivastust i.v. ustekinumabile.

** Kliiniline remissioon on määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1 .

§ Kliiniline ravivastus on määratletud kui Mayo skoori vähenemine võrreldes ravieelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti, kusjuures esineb kas ravieelse rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 või rektaalse veritsuse alamskoori väärtus 0 või 1.

¥ TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab.

† Limaskesta paranemine on määratletud kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 või 1.

£ Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalani on määratletud kui 44. nädalani kliinilises remissioonis püsinud patsientide osakaal kõigist algtasemel kliinilises remissioonis olnud patsientidest.

£ Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon on määratletud kui patsiendid, kes 44. nädalal olid kliinilises remissioonis ja ei saanud kortikosteroide.

l Kestev remissioon on määratletud kui osaline Mayo remissioon $\geq 80\%$ kõigist visiitidest enne 44. nädalat ja osaline Mayo remissioon viimasel visiidil (44. nädalal).

‡ Sümptomaatiline remissioon on määratletud kui Mayo roojamissageduse alamskoor 0 või 1 ja rektaalse veritsuse alamskoor 0.

‡ Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine on määratletud kui roojamissageduse alamskoor 0 või 1, rektaalse veritsuse alamskoor 0 ja endoskoopiline alamskoor 0 või 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominaalselt oluline ($p < 0,001$)

d Nominaalselt oluline ($p < 0,05$)

e Ei ole statistiliselt oluline

Ustekinumabi kasulikku toimet kliinilisele ravivastusele, limaskesta paranemisele ja kliinilisele remissioonile täheldati sissejuhatava ravi ja säilitusravi puhul nii patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi, kui ka patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt üks eelnev ravi TNF-alfa antagonistiga, sh patsiendid, kes ei olnud juba algselt allunud ravile TNF-alfa antagonistiga. Kasulikku toimet täheldati ka sissejuhatava ravi patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt üks eelnev ravi TNF-alfa antagonistiga ja vedolizumabiga, kuid selle alarühma patsientide arv oli liiga väike, et teha selgeid järeldusi kasulikku toime kohta selles rühmas säilitusravi ajal.

16. nädalal ustekinumabi sissejuhatavale ravile ravivastuse saavutanud patsiendid

Uuringus UNIFI-I ustekinumabiga ravi saanud patsientidele, kes ei saavutanud ravivastust 8. nädalaks, manustati 8. nädalal subkutaanselt 90 mg ustekinumabi (36% patsientidest). Neist patsientidest saavutas 16. nädalaks kliinilise remissiooni 9% algselt soovitatava sissejuhatava annuse rühma randomiseeritustest ja kliinilise ravivastuse saavutas 58%.

Need patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist ravivastust ustekinumabi sissejuhatavale ravile UNIFI-I uuringus 8. nädalaks, kuid saavutasid ravivastuse 16. nädalaks (157 patsienti), kaasati uuringu UNIFI-M mitterandomiseeritud osasse ja jätkasid säilitusannuste manustamist iga 8 nädala järel. 44. nädalaks oli enamus neist patsientidest (62%) säilitanud ravivastuse ja 30% olid saavutanud remissiooni.

Uuringu jätkufaas

Uuringus UNIFI 44 nädalat osalenud ja selle lõpetanud patsiendid loeti sobivaks jätkama ravi uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga iga 12 või 8 nädala järel ravi saanud 400 patsiendil püsis sümptomaatiline remissioon üldjuhul 200. nädalani nii nendel patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud tavaravi (kuid mitte bioloogiline ravi) kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud bioloogiline ravi, kaasa arvatud patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud nii TNF-vastane ravi kui ka ravi vedolizumabiga. Patsientide seas, kes said 4 aastat ravi ustekinumabiga ja keda hinnati säilitusravi 200. nädalal täieliku Mayo skoori alusel, püsisid limaskesta paranemine ja kliiniline remissioon vastavalt 74,2%-l (69/93) ja 68,3%-l (41/60).

Kuni 220 nädala jooksul jälgitud 457 patsienti (1289,9 isikuaastat) hõlmanud ohutusanalüüsis oli

44. kuni 220. nädalal täheldatud ohutusprofiil võrreldav kuni 44. nädalani täheldatuga.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud haavandilise koliidiga patsientidel uusi ohutusprobleeme kuni 4 raviaasta jooksul.

Endoskoopiline normaliseerumine

Endoskoopiline normaliseerumine määratleti kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 ja seda täheldati juba uuringu UNIFI-I 8. nädalal. Uuringu UNIFI-M 44. nädalal oli selle saavutanud vastavalt 24% ja 29% patsientidest, kes said ravi ustekinumabiga iga 12 või 8 nädala järel, võrreldes 18% patsientidega platseeborühmas.

Histoloogiline ja histoendoskoopiline limaskesta paranemine

Histoloogilist paranemist (määratletud kui neutrofiilide infiltratsioon < 5% krüptidest, puuduvad krüpti destruktsioonid, erosioonid, haavandid või granulatsioonikude) hinnati UNIFI-I uuringus 8. nädalal ja UNIFI-M uuringus 44. nädalal. 8. nädalal, pärast ühekordset intravenooset sissejuhatava ravi annust, saavutas histoloogilise paranemise oluliselt suurem hulk patsiente soovitatava annustamise rühmas (36%) võrreldes platseeborühma patsientidega (22%). 44. nädalal püsis see toime histoloogilisele paranemisele oluliselt suuremal hulgal patsientidest iga 12 nädala järel (54%) ja iga 8 nädala järel (59%) ustekinumabi manustanud rühmades võrreldes platseeboga (33%).

Histoendoskoopilise limaskesta paranemise kombineeritud tulemusnäitaja määratleti kui patsiendid, kellel esines nii limaskesta paranemine kui ka histoloogiline paranemine, hinnatuna 8. nädalal uuringus UNIFI-I ja 44. nädalal uuringus UNIFI-M. Patsientidel, kellele manustati ustekinumabi soovitatavaid annuseid, esines 8. nädalal märkimisväärne histoendoskoopiline limaskesta tulemusnäitaja paranemine ustekinumabi rühmas (18%) võrreldes platseeborühmaga (9%). 44. nädalal täheldati selle toime püsimist koos histoendoskoopilise limaskesta paranemisega märkimisväärselt rohkematel patsientidel rühmades, kus manustati ustekinumabi iga 12 nädala (39%) ja iga 8 nädala järel (46%), võrreldes platseeboga (24%).

Tervisega seotud elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteeti mõõdeti põletikulise soolehaiguse ankeedi (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), SF-36 ja EuroQoL-5D (EQ-5D) küsimustike abil.

UNIFI-I uuringu 8. nädalal esines ustekinumabi manustanud patsientidel oluliselt suurem ja kliiniliselt oluline paranemine IBDQ koguskooris, EQ-5D ja EQ-5D VAS tulemustes ning SF-36 vaimse komponendi koguskooris ja SF-36 füüsilise komponendi koguskooris võrreldes platseeboga. Need paranemised püsisid ustekinumabiga ravitud patsientidel uuringus UNIFI-M kuni 44. nädalani. IBDQ ja SF-36 abil mõõdetud tervisega seotud elukvaliteedi paranemine püsis üldjuhul uuringu jätkufaasi jooksul kuni 200. nädalani.

Patsientidel, kellele manustati ustekinumabi, esines oluliselt suurem paranemine töö produktiivsuses, hinnatuna üldise töövoimetuse ja langenud aktiivsuse ulatuslikuma vähenemisena WPAI-GH küsimustiku alusel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Hospitaliseerimised ja haavandilise koliidiga seotud kirurgilised operatsioonid

Kuni uuringu UNIFI-I 8. nädalani oli haavandilise koliidi haigusega seotud hospitaliseerimiste osakaal ustekinumabi soovitatava annuse rühmas (1,6%, 5/322) oluliselt väiksem kui platseeborühmas (4,4%, 14/319) ning ustekinumabi soovitatava sissejuhatava annuse rühmas ei tehtud ühelegi patsiendile haavandilise koliidiga seotud kirurgilist operatsiooni, võrreldes platseeborühma patsientidega: 0,6% (2/319).

Kuni uuringu UNIFI-M 44. nädalani esines ustekinumabi kombineeritud rühmas oluliselt väiksemal arvul haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi (2,0%, 7/348) võrreldes platseeborühma patsientidega (5,7%, 10/175). Kuni 44. nädalani tehti haavandilise koliidiga seotud kirurgilisi protseduure ustekinumabi rühmas arvuliselt vähem (0,6%, 2/348) kui platseeborühmas (1,7%, 3/175).

Immunogeensus

Ravi ajal ustekinumabiga võivad tekkida ustekinumabivastased antikehad, mis enamasti on neutraliseerivad. Ustekinumabivastaste antikehade teke on seotud ustekinumabi suurenenud kliirensiga Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel. Toime vähenemist ei ole täheldatud. Puudub ilmne seos ustekinumabivastaste antikehade olemasolu ja süstekoha reaktsioonide tekke vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Pärast soovitatava sissejuhatava annuse intravenoosset manustamist täheldati 1 tund pärast infusiooni ustekinumabi mediaanset maksimaalset kontsentratsiooni väärtusega 126,1 mikrogrammi/ml Crohni tõvega patsientidel ja 127,0 mikrogrammi/ml haavandilise koliidiga patsientidel.

Jaotumine

Pärast ravimi ühekordset veenisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel lõppfaasi ajal jaotusruumala mediaan (V_z) vahemikus 57 kuni 83 ml/kg.

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja mediaan ($t_{1/2}$) oli haavandilise koliidi, Crohni tõve, psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidiga patsientidel ligikaudu 3 nädalat, jäädes kõigi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi uuringute lõikes vahemikku 15 kuni 32 ööpäeva.

Lineaarsus

Ustekinumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes psoriaasiga patsientidel enam-vähem annusest sõltuvalt pärast ühekordset veenisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg.

Patsientide erirühmad

Puuduvad farmakokineetilised andmed neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta. Eakatel patsientidel ja lastel ei ole intravenoosse ustekinumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel mõjutasid kehakaal, albumiini tase seerumis, sugu ja ustekinumabivastaste antikehade staatus, kusjuures kehakaal oli peamiseks jaotusruumala mõjutanud kaasmuutujaks. Lisaks sellele mõjutasid Crohni tõve puhul kliirensi erinevusi C-reaktiivne valk, TNF antagonistravi ebaõnnestumise staatus ja rass (Aasia ja mitte-Aasia päritolu). Nende kaasmuutujate mõju vastavatele FK parameetritele oli $\pm 20\%$ piires tüüpilistest või referentsväärtustest, seega ei ole nende kaasmuutujate puhul annuse kohandamine õigustatud. Immunomodulaatorite samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt ustekinumabi jaotumist.

CYP450 ensüümide regulatsioon

Inimese maksarakkudega läbi viidud *in vitro* uuringus hinnati IL-12 ja IL-23 toimeid CYP450 ensüümide regulatsioonile. Uuringu tulemustest selgus, et IL-12 ja/või IL-23 (kontsentratsioonis 10 ng/ml) ei mõjutanud inimese CYP450 ensüümide (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4, vt lõik 4.5) aktiivsust.

Et hinnata ustekinumabi mõju tsütokroom P450 ensüümide aktiivsusele pärast sissejuhatava annuse ja säilitusannuste manustamist aktiivse Crohni tõvega patsientidele ($n = 18$), viidi läbi I faasi avatud

ravimikoostoimeuuring (uuring CNT01275CRD1003). Crohni tõvega patsientidele samaaegselt manustatud ustekinumabi heaks kiidetud soovitatavate annuste puhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kofeiini (CYP1A2 substraat), varfariini (CYP2C9 substraat), omeprasooli (CYP2C19 substraat), dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) ega midasolaami (CYP3A substraat) kontsentratsioonides (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (nt organtoksisust). *Cynomolgus*-ahvidel läbiviidud arengu ja reproduktsioonitoksisuse uuringutes mingeid toimeid isaste viljakusele, sünnidefekte ega arengutoksisust ei täheldatud. Kui analoogset antikeha IL-12/23 suhtes kasutati hiirtel, ei täheldatud toimeid emaste viljakusnäitajatele.

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid ligikaudu kuni 45 korda suuremad kui kõige suuremad annused, mida manustatakse psoriaasiga patsientidele ja need andsid ahvidel maksimaalse plasmakontsentratsiooni, mis oli rohkem kui 100 korda suurem inimestel täheldatust.

Kartsinogeensuse uuringuid ustekinumabil läbi ei viidud, kuna puuduvad sobivad mudelid antikeha jaoks, millel on ristuv reaktiivsus näriliste IL-12/23 p40-ga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat
Metioniin
Dinaatriumedetaat
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E 433)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Eksunbit tuleb lahjendada 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahusega. Teine võimalus on kasutada 0,45% naatriumkloriidi süstelahuse 250 ml infusioonikotti.

Eksunbit ei tohi manustada samaaegselt sama infusiooniliini kaudu koos teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikusaeg

Enne lahjendamist

18 kuud.
Mitte lasta külmuda.

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud kuni 72 tunni jooksul temperatuuril 30 °C. Vajaduse korral võib lahjendatud infusioonilahust hoida temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 1 kuu ja pärast külmpapist väljavõtmist toatemperatuuril (kuni 30 °C) veel 72 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb infusioonilahus manustada kohe. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni

24 tundi temperatuuril 2 °C kuni 8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

26 ml lahust I tüüpi klaasist 30 ml viaalis, mis on suletud klorobutüülkummist punnkorgiga. Eksunbi on saadaval pakendites, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust Eksunbi viaalis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt hinnata. Lahus on selge, värvitu kuni helekollane. Ravimit ei tohi kasutada, kui lahus on teistsugust värvi või hägune või kui lahuses leidub muid osakesi.

Lahjendamine

Eksunbi infusioonilahuse kontsentradi lahjendamine ja ettevalmistamine peab toimuma aseptika reegleid järgides tervishoiutöötaja poolt.

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik Eksunbi viaalide arv (vt lõik 4.2, tabel 1). Üks 26 ml Eksunbi viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi. Kasutage alati kogu Eksunbi viaali sisu.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatava Eksunbi kogusele (iga vajamineva Eksunbi viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 26 ml naatriumkloriidi lahust, st kui kasutatakse 2 viaali, tuleb eemaldada 52 ml, 3 viaali kasutamisel 78 ml ja 4 viaali kasutamisel 104 ml). Teine võimalus on kasutada 0,45% naatriumkloriidi süstelahuse 250 ml infusioonikotti.
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml Eksunbit ning lisage ravim 250 ml infusioonikotti. Infusioonikoti lõplik maht peab olema 250 ml. Segage ettevaatlikult.
4. Enne manustamist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt. Ärge kasutage ravimit, kui selles on läbipaistmatuid osakesi või võõrkehaseid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 72 tunni jooksul toatemperatuuril (kuni 30 °C) alates infusioonikoti lahjendamisest. Vajaduse korral võib lahjendatud infusioonilahust hoida temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 1 kuu ja pärast külmkapist väljavõtmist toatemperatuuril (kuni 30 °C) veel 72 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg).
6. Kasutage üksnes sisseehitatud steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega filtriga (poori suurus 0,2 mikromeetrit) infusioonisüsteemi.
7. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1858/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: PP. kuu AAAA

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 0,5 ml lahuses.

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis

Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi (*ustekinumabum*) 1 ml lahuses.

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis on suunatud interleukiin (IL)-12/23 vastu ning toodetud hiina hamstri munasarja (CHO) rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis

Süstelahus.

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis

Süstelahus.

Selge, värvitu kuni helekollane lahus, mille pH on $6,0 \pm 0,3$. Lahuse osmolaalsus on 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks täiskasvanutel, kellel teised süsteemsed raviviisid ei anna ravivastust või esineb vastunäidustusi või talumatust teiste süsteemsete raviviiside suhtes, sh tsüklosporiin, metotreksaat või PUVA-ravi (psoraleen ja ultraviolet-A) (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi raviks 6-aastastele ja vanematele lastele ja noorukitele, kellel teised süsteemsed ravimeetodid või fototeraapia ei ole olnud piisavad või kes neid ei talu (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit

Eksunbi monoteraapia või kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kui vastus eelnevale ravile mittebioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega ei ole olnud piisav (vt lõik 5.1).

Crohni tõbi

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNF-alfa antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu või kellel selline ravi on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Haavandiline koliit

Eksunbi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse haavandilise koliidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu või kellel selline ravi on meditsiiniliselt vastunäidustatud (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Eksunbiga tohib läbi viia nende arstide järelevalve all ja juhendamisel, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks Eksunbi on näidustatud.

Eksunbi on saadaval 45 mg ja 90 mg sisaldavates süstlikes subkutaansetks manustamiseks, seepärast ei saa seda manustada lastele (kehakaal < 60 kg), kes vajavad 45 mg täisannusest väiksemat annust. Väiksemate kui 45 mg annuste manustamiseks tuleb kasutada teisi ustekinumabi sisaldavaid preparaate.

Annustamine

Naastuline psoriaas

Subkutaanselt manustatav Eksunbi algannus on 45 mg, millele järgneb 45 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel.

Patsientide puhul, kes ei ole ravile reageerinud ka pärast 28-nädalast ravi, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Patsiendid kehakaaluga > 100 kg

Patsientidele, kes kaaluvad üle 100 kg, manustatakse nahaalusi 90 mg algannus, millele järgneb 90 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel. Neil patsientidel oli efektiivne ka 45 mg annus. Siiski oli 90 mg annus veelgi tõhusam (vt lõik 5.1, tabel 4).

Psoriaatiline artriit (PsA)

Subkutaanselt manustatav Eksunbi algannus on 45 mg, millele järgneb 45 mg annus 4 nädalat hiljem ja seejärel iga 12 nädala järel. Üle 100 kg kehakaaluga patsientidel võib teise võimalusena kasutada annust 90 mg.

Patsientidel, kellel ei ole tekkinud ravivastust kuni 28-nädalase raviga, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Eakad (≥ 65-aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Neeru- või maksakahjustusega patsientidel ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus alla 6-aastastel psoriaasiga lastel ja alla 18-aastastel psoriaatilise artriidiga lastel ei ole veel tõestatud.

Naastuline psoriaas lastel (6-aastased ja vanemad)

Kehakaalul põhinev üle 60 kg kehakaaluga lastele soovitatav Eksunbi annus on näidatud allpool (tabel 1).

Eksunbit tuleb manustada nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant.

Tabel 1 Soovitatav ustekinumabi annus psoriaasiga lastel

Kehakaal annustamise hetkel	Soovitatav annus
$\geq 60 \dots \leq 100 \text{ kg}^*$	45 mg
$> 100 \text{ kg}$	90 mg

* Eksunbi ei ole saadaval patsientide jaoks, kes vajavad 45 mg täisannusest väiksemat annust. Kui on vaja teistsugust annust, tuleb kasutada ustekinumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis seda võimaldavad.

Eksunbi ei ole saadaval vormis, mis võimaldaks kehakaalul põhinevat annustamist alla 60 kg kehakaaluga lastele.

Alla 60 kg kehakaaluga patsientidele tuleb annus määrata täpselt mg/kg põhjal ning kasutada selle asemel teist ustekinumabi sisaldavat preparaati, 45 mg süstelahust viaalis, mis võimaldab kehakaalupõhist annustamist. Fikseeritud annusega süstleid tohib kasutada ainult patsientidel, kes kaaluvad 60 kg või rohkem.

Ravi lõpetamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel ravi ei ole 28. nädalaks tulemusi andnud.

Crohni tõbi ja haavandiline koliit

Raviskeemi alusel manustatakse Eksunbi esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamiskeemi alusel manustamise kohta: vt Eksunbi 130 mg infusioonilahuse kontsentraadi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Esimene Eksunbi 90 mg subkutaanne annus manustatakse 8 nädalat pärast intravenoosse annuse manustamist. Seejärel on soovitatav jätkata annustamist iga 12 nädala järel.

Patsiendid, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust 8 nädalat pärast esimest subkutaanset annust, võivad sel ajal saada teise subkutaanse annuse (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel kaob ravivastus iga 12 nädala järel manustamisel, võib olla kasu annustamisintervallide lühendamisest 8 nädalani (vt lõik 5.1, lõik 5.2).

Edaspidi võib patsientide ravi sõltuvalt kliinilisest hinnangust jätkuda kas iga 8 nädala järel või iga 12 nädala järel (vt lõik 5.1).

Patsientide puhul, kellel 16 nädalat pärast i.v. sissejuhatava ravi annust või 16 nädalat pärast 8-nädalaste annustamisintervallidega säilitusannuste üleminekut ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Eksunbiga ravi ajal võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide kasutamist.

Patsientidel, kes saavutavad Eksunbiga ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele kortikosteroidravi vähendada või ära jätta.

Crohni tõve või haavandilise koliidi puhul on pärast ravi katkestamist ravi jätkamine subkutaansete annustega iga 8 nädala järel ohutu ja efektiivne.

Eakad (≥ 65 -aastased)

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 4.4).

Neeru- ja maksakahjustus

Selles patsiendirühmas ei ole ustekinumabi kasutamist uuritud. Seetõttu ei saa mingeid annustamissoovitusi anda.

Lapsed

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus alla 18-aastastel Crohni tõvega või haavandilise koliidiga lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Eksunbi 45 mg viaalid ning 45 mg ja 90 mg süstlid on mõeldud ainult nahaaluseks süsteks. Võimalusel tuleb süstekohana vältida psoriaatilisi nahapiirkondi.

Pärast vastava nahaaluse süstimistehnika koolituse läbimist võivad patsiendid ise või nende hooldajad Eksunbit süstida, kui arst leiab, et see on sobilik. Arst peab siiski tagama asjakohase patsientide jälgimise. Patsiendile või hooldajale tuleb öelda, et ta süstiks määratud Eksunbi koguse vastavalt pakendi infolehes toodud juhiste. Üldised manustamisjuhised on toodud pakendi infolehes.

Täiendavad juhised valmistamiseks ja erihoiatused ravimi käsitlemiseks vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Kliiniliselt oluline, aktiivne infektsioon (nt aktiivne tuberkuloos; vt lõik 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infektsioonid

Ustekinumabil on potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuurinus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud raskeid bakteriaalseid, seen- ja viirusinfektsioone (vt lõik 4.8).

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud oportunistlikest infektsioonidest, sh tuberkuloosi reaktivatsioonist, teistest oportunistlikest bakteriaalsetest infektsioonidest (sh atüüpiline mükobakteriaalne infektsioon, *listeria* meningiit, *legionella* pneumoonia ja nokardioos), oportunistlikest seeninfektsioonidest, oportunistlikest viirusinfektsioonidest (sh *herpes simplex* 2 põhjustatud entsefaliit) ja parasiitide infektsioonidest (sh silma toksoplasmoos).

Ettevaatlik tuleb olla, kui kaalutakse ustekinumabi manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastuvaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne ravi alustamist ustekinumabiga tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. Ustekinumabi ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne ustekinumabi manustamist. Enne ravi alustamist ustekinumabiga tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. Ustekinumabi saavaid patsiente tuleb ravi ajal ja pärast seda hoolikalt jälgida aktiivse tuberkuloosi nähtude ja sümptomite suhtes.

Patsientidele tuleb öelda, et nad otsiksid meditsiinilist abi, kui ilmnevad infektsioonile viitavad nähud või sümptomid. Kui patsiendil tekib raske infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja ustekinumabi ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

Immunosuppressantidel nagu ustekinumab on potentsiaal suurendada pahaloomuliste kasvaja riski. Mõnel patsiendil, kes sai ustekinumabi kliinilistes uuringutes, ja turuletulekujärgses jälgimisuurinus psoriaasiga patsientidel, tekkisid nii pahaloomulised nahakasvaja kui nahaga mitte seotud pahaloomulised kasvaja (vt lõik 4.8). Psoriaasiga patsientidel, kes on oma haiguse kestel saanud ravi teiste bioloogiliste ravimitega, võib olla suurem risk pahaloomuliste kasvaja tekkeks.

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvajaid või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ravi ajal ustekinumabiga pahaloomuline kasvaja. Seetõttu tuleb ustekinumabi manustamisel nendele patsientidele olla ettevaatlik.

Kõiki patsiente, eriti üle 60-aastaseid, kellel on anamneesis pikaaegne immunosuppressantravi või PUVA-ravi, tuleb jälgida nahavähi tekke suhtes (vt lõik 4.8).

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud rasketest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Esinenud on anafülaksiat ja angioödeemi. Anafülaktilise või ükskõik millise raske ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja ustekinumabi kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi turuletulekujärgsel kasutamisel on teatatud allergilise alveoliidi, eosinofiilse pneumoonia ja mitteinfektsioosse organiseeruva pneumoonia juhtudest. Kliinilisteks ilminguteks olid köha, düspnoe ja interstitsiaalsed infiltraadid, mis tekkisid pärast ühe kuni kolme annuse manustamist. Tõsiste tagajärgede hulka kuulusid hingamispuudulikkus ja pikenenud haiglaravi. Teatati seisundi paranemisest pärast ustekinumabi manustamise lõpetamist ning mõnedel juhtudel ka kortikosteroidide manustamisest. Kui infektsioon on välistatud ja diagnoos on kinnitatud, tuleb lõpetada ustekinumabi manustamine ja alustada sobivat ravi (vt lõik 4.8).

Kardiovaskulaarsed nähud

Psoriaasiga patsientidel, kes said ustekinumabi turuletulekujärgses jälgimisuuringus, on täheldatud kardiovaskulaarseid sündmusi, sh müokardiinfarkt ja tserebrovaskulaarsed juhud. Ravi ajal ustekinumabiga tuleb regulaarselt hinnata kardiovaskulaarsete haiguste riskitegureid.

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nt *Bacillus Calmette-Guerin*’i, BCG) ei soovitata koos ustekinumabiga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatel patsientidel. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb ravi ustekinumabiga pärast viimase annuse manustamist vähemalt 15 nädalaks peatada ja ravimit võib uuesti kasutama hakata alles 2 nädalat pärast vaktsineerimist. Arstid peavad enne vaktsiini määramist lugema vastava vaktsiini ravimi omaduste kokkuvõtet, et saada täiendavat infot ja juhiseid immunosuppressantide kasutamise kohta pärast vaktsineerimist.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümneme kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.5 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Patsiendid, kes saavad ustekinumabi, võivad samaaegselt saada inaktiveeritud või surmatud vaktsiini.

Pikaajaline ravi ustekinumabiga ei suru maha humoraalset immuunvastust pneumokoki polüsahhariidide ega teetanuse vaktsiinide vastu (vt lõik 5.1).

Samaaegne immunosupressiivne ravi

Ustekinumabi tõhusust ja ohutust ei ole psoriaasi uuringutes hinnatud, kui samaaegselt kasutatakse teisi immunosuppressante, sh bioloogilisi preparaate või fototeraapiat. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne metotreksaadi (MTX) kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosuppressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosuppressantide ja ustekinumabi samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosuppressandi kasutamiselt tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

Ustekinumabi ei ole hinnatud patsientidel, kellel on läbi viidud allergia immunoteraapia. Ei ole teada, kas ustekinumab võib mõjutada allergia immunoteraapiat.

Masked nahareaktsioonid

Psoriaasiga patsientidel on pärast ravi ustekinumabiga teatatud eksfoliatiivsest dermatiidist (vt lõik 4.8). Naastulise psoriaasiga patsientidel võib haiguse loomuliku kulu käigus tekkida erüthrodermiline psoriaas, mille sümptomid on eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsientide psoriaasi jälgimisel peavad arstid olema valvsad erüthrodermilise psoriaasi ja eksfoliatiivse dermatiidi sümptomite suhtes. Kui need sümptomid tekivad, tuleb alustada asjakohast ravi. Kui kahtlustatakse ravimreaktsiooni, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada.

Luupusega seotud seisundid

Ustekinumabiga ravitud patsientidel on teatatud luupusega seotud seisundite, sh kutaanse erütematoosse luupuse ja luupusesarnase sündroomi, juhtudest. Kui tekivad nahakahjustused, eriti päikese eest kaitsmata piirkondades või kui nendega kaasneb artralgia, peab patsient kohe pöörduma arstile. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad

Kinnitatud näidustuste kliinilistes uuringutes ei täheldatud 65-aastastel ja vanematel ustekinumabi saavatel patsientidel erinevusi efektiivsuses või ohutuses võrreldes nooremate patsientidega, kuid 65-aastaste ja vanemate patsientide arv ei olnud piisav, et hinnata nende ravivastust võrreldes nooremate patsientidega. Kuna eakate patsientide populatsioonis on infektsioonide esinemissagedus üldiselt suurem, tuleb eakate ravis kasutada ravimit ettevaatusega.

Polüsorbaat 80

Ustekinumab sisaldab 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) või 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polüsorbaat 80 (E433) ühes annuseühikus, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos ustekinumabiga manustada.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümne kuu jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.6). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

III faasi uuringute populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis uuriti ravimite, mida psoriaasiga patsiendid kõige sagedamini samaaegselt kasutavad (sh paratsetamool, ibuprofeen, atsetüülsalitsüülhape, metformiin, atorvastatiin ja levotüroksiin), toimeid ustekinumabi farmakokineetikale. Ei leitud mingeid viiteid sellele, et ustekinumabil oleks koostoimeid nimetatud samaaegselt kasutatavate ravimitega. See analüüs põhines vähemalt 100 patsiendi andmetel (> 5% uuritud populatsioonist), kes said samaaegselt neid ravimeid vähemalt 90% ulatuses uuringu ajast. Ustekinumabi farmakokineetikat ei mõjutanud samaaegne MTX-i, MSPVA-de, 6-merkaptopuriini, asatiopriini ja suukaudsete kortikosteroidide manustamine psoriaatilise artriidi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidele, eelnev kokkupuude TNF-alfa vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega patsientidel ega eelnev kokkupuude bioloogilise ravimiga (nt TNF-alfa vastased ained ja/või vedolizumab) haavandilise koliidiga patsientidel.

Ühe *in vitro* uuringu ja ühe aktiivse Crohni tõvega patsientidel läbi viidud I faasi uuringu põhjal ei ole samal ajal CYP450 substraate kasutavatel patsientidel annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2).

Ustekinumabi kasutamise ohutust ja tõhusust koos teiste immunosupressantidega, sh bioloogiliste preparaatide või fototeraapiaga, ei ole psoriaasi uuringutes uuritud. Psoriaatilise artriidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve ja haavandilise koliidi uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.

Rasedus

Prospektiivselt kogutud andmed mõõduka arvu raseduste kohta pärast kokkupuudet ustekinumabiga, mille tulemused olid teada (sh enam kui 450 rasedust, mille puhul kokkupuude toimus esimesel trimestril), ei näita suurte kaasasündinud väärarengute riski suurenemist vastasündinul.

Loomkatsetest ei nähtu otseseid või kaudseid kahjulikke toimeid tiinusele, embrüo/loote arengule, sünnitusele või sünnijärgsele arengule (vt lõik 5.3).

Olemasolev kliiniline kogemus on siiski piiratud. Ettevaatusabinõuna on soovitatav ustekinumabi kasutamist raseduse ajal vältida.

Ustekinumab läbib platsentaarbarjääri ja seda on tuvastatud raseduse ajal ustekinumabiga ravitud naissoost patsientidele sündinud imikute seerumis. Selle leiu kliiniline mõju on teadmata, kuid üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud imikutel võib olla suurenenud infektsioonirisk.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümnelt kuus jooksul pärast sündi või seni, kuni ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole enam tuvastatav (vt lõigud 4.4 ja 4.5). Kui konkreetse imiku puhul on kliiniline kasu selge, võib kaaluda elusvaktsiini manustamist varasemal ajahetkel tingimusel, et ustekinumabi sisaldus imiku seerumis ei ole tuvastatav.

Imetamine

Piiratud andmed avaldatud kirjandusallikatest viitavad sellele, et ustekinumab eritub inimese rinnapiima väga väikestes kogustes. Loomkatsetest nähtub, et ustekinumab eritub vähesel määral rinnapiima. Ei ole teada, kas ustekinumab imendub pärast suukaudset manustamist süsteemselt. Kuna ustekinumab võib imikutel kõrvaltoimeid põhjustada, tuleb teha otsus, kas katkestada rinnapiimaga toitmine ravi ajal ja 15 nädalat pärast ravi lõppu või katkestada ravi ustekinumabiga, lähtudes rinnapiimaga toitmise kasulikest toimetest lapsele ja ustekinumabiga ravimise kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

Ustekinumabi toimet inimese fertiilsusele ei ole hinnatud (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ustekinumab ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbiviidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüingiiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige raskem kõrvaltoime oli tõsine ülitundlikkusreaktsioon,

sh anafülaksia (vt lõik 4.4). Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientide üldised ohutusprofiilid olid sarnased.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Allpool kirjeldatud ohutusandmed peegeldavad ekspositsiooni täiskasvanud patsientidel ustekinumabile 14-s II ja III faasi uuringus 6710 patsiendil (4135 psoriaasiga ja/või psoriaatilise artriidiga, 1749 Crohni tõvega ja 826 haavandilise koliidiga patsienti). See hõlmab ekspositsiooni ustekinumabile psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel kestusega vähemalt 6 kuud (4577 patsienti) või vähemalt 1 aasta (3648 patsienti). 2194 psoriaasi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 4 aastat ning 1148 psoriaasi või Crohni tõvega patsiendi ekspositsiooni kestus oli vähemalt 5 aastat.

Tabelis 2 on toodud kokkuvõtte täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetest, samuti turuletulekujärgse kogemuse käigus teatatud kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimed on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse alusel järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 2 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüngiit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, võõtohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: rasked ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaksia, angioödeem)
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage: pearinglus, peavalu Aeg-ajalt: näo halvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: orofarüngeaalne valu Aeg-ajalt: ninakinnisus Harv: allergiline alveoliit, eosinofiilne pneumoonia Väga harv: organiseeruv pneumoonia*
Seedetrakti häired	Sage: kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage: kihelus Aeg-ajalt: pustulaarne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasvalu, liigesevalu Väga harv: luupusesarnane sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: väsimus, erütem süstekohal, valu süstekohal Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (sh hemorraagiad, verevalumid, süstekoha kõvaks tõmbumine, tursed ja sügelus), astenia

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel läbiviidud platseebokontrolliga uuringutes oli infektsioonide ja raskete infektsioonide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel sarnane platseebot saanud patsientidel täheldatuga. Nende kliiniliste uuringute platseebokontrolliga osas oli ustekinumabiga ravitud patsientidel infektsioonide esinemissagedus 1,36 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,34 juhtu. Raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (30 rasket infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 rasket infektsiooni 434 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) (vt lõik 4.4).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis esindasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 227 patsiendiaastat 6710 patsiendil, oli järeljälgimise aja mediaan 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes, 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,85 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta ja raskete infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (289 rasket infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ning teatatud raskete infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

Kliinilistes uuringutes ei tekkinud tuberkuloosi latentse tuberkuloosiga patsientidel, kes said samaaegselt ravi isoniasiidiga.

Pahaloomulised kasvaja

Platseebokontrolliga psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliinilise uuringu ajal oli pahaloomuliste kasvajate (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,11 juhtu 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta (1 patsient 929 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,23 juhtu (1 patsient 434 jälgimisperioodi patsientaasta kohta). Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel oli 0,43 juhtu 100 jälgimisperioodi patsientaasta kohta (4 patsienti 929 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,46 juhtu (2 patsienti 433 jälgimisperioodi patsientaasta kohta).

Psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga ja kontrollita perioodidel, mis kirjeldasid ustekinumabi ekspositsiooni 15 205 patsiendiaastat 6710 patsiendil, mediaanne järeljälgimise aeg oli 1,2 aastat: 1,7 aastat psoriaatilise haiguse uuringutes, 0,6 aastat Crohni tõve uuringutes ja 2,3 aastat haavandilise koliidi uuringutes. Pahaloomulistest kasvajatest (v.a mitte-melanoomsed nahavähid) teatati 76 patsiendil 15 205 järeljälgimise patsiendiaasta kohta (esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,50 juhtu jälgimisperioodi 100 patsientaasta kohta). Ustekinumabiga ravitud patsientidel oli pahaloomuliste kasvajate esinemissagedus võrreldav üldpopulatsioonis täheldatuga [standardiseeritud esinemismäär = 0,94 (95% usaldusintervall: 0,73...1,18), mis on kohandatud vanuse, soo ja rassi kohta]. Kõige sagedamini täheldatud pahaloomulised kasvaja peale mitte-melanoomsete nahavähkide olid eesnäärmevähk, melanoom, kolorektaalne ja rinnanäärmevähk. Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,46 juhtu jälgimisperioodi 100 patsientaasta kohta (69 patsienti jälgimisperioodi 15 165 patsientaasta kohta). Basaalse ja skvamoosrakulise nahavähi suhe (3 : 1) patsientidel on võrreldav eeldatava suhtega üldises populatsioonis (vt lõik 4.4).

Ülitundlikkusreaktsioonid

Ustekinumabi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi kliiniliste uuringute kontrolliga perioodidel on nii lööbeid kui urtikaariat täheldatud < 1% patsientidest (vt lõik 4.4).

Lapsed

6-aastased ja vanemad naastulise psoriaasiga lapsed

Ustekinumabi ohutust on uuritud kahes III faasi uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga lastel. Esimene uuring viidi läbi 110-l 12...17-aastasel patsiendil, keda raviti kuni 60 nädala jooksul, ning teine uuring viidi läbi 44-l 6...11-aastasel patsiendil, keda raviti kuni 56 nädala jooksul. Üldiselt olid neis kahes uuringus, mis hõlmasid kuni 1 aasta ohutusandmeid, teatatud kõrvaltoimed sarnased nendega, mida täheldati eelnevates uuringutes naastulise psoriaasiga täiskasvanud patsientidel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes on ravimit ühekordselt veenisiseselt manustatud annuses 6 mg/kg, ilma annust limiteeriva toksilisuse ilmnemiseta. Üleannustamise korral on soovitatav patsiendi jälgimine kõrvaltoimete sümptomite või nähtude suhtes ja viivitamatu sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: immunosupressandid, interleukiini inhibiitorid, ATC-kood: L04AC05.

Eksunbi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat. Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub tugevalt ja spetsiifiliselt inimese tsütokiinide interleukiin (IL)-12 ja IL-23 valguliste p40 ühisalaühikutega. Ustekinumab inhibeerib inimese IL-12 ja IL-23 bioaktiivsust, takistades nende tsütokiinide seondumist nende IL-12Rβ1 retseptorvalguga, mis paikneb immuunrakkude pinnal. Ustekinumab ei saa seonduda IL-12 või IL-23-ga, mis on juba seondunud rakupinna IL-12Rβ1 retseptoritega. Seega ei mõjuta ustekinumab tõenäoliselt täiendavat või antikeha poolt vahendatud IL-12 ja/või IL-23 retseptorit kandva raku tsütotoksilisust. IL-12 ja IL-23 on heterodimeersed tsütokiinid, mida sekreteerivad aktiveeritud antigeeni esitlevad rakud (*antigen presenting cells (APC)*), nagu makrofaagid ja dendriidi rakud ja mõlemad tsütokiinid osalevad immuunsüsteemi funktsioneerimises; IL-12 stimuleerib naturaalseid tappurakke ja viib CD4+ T-rakkude diferentseerumise T-helper 1 (Th1) fenotüübi suunda, IL-23 soodustab T-helper 17 (Th17) signaalraja toimimist. Kuid IL-12 ja IL-23 ebanormaalsel regulatsiooni on seostatud immuunsuse poolt vahendatud haigustega nagu psoriaas, psoriaatiline artriit, Crohni tõbi ja haavandiline koliit.

Seondudes IL-12 ja IL-23 p40 ühisalaühikuga võib ustekinumab avaldada oma kliinilist toimet nii psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral läbi Th1 ja Th17 tsütokiinide signaalraja takistamise, mis on kesksed nende haiguste patoloogias.

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravimise tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valguga (CRV) ning fekaalse kalprotektiini väärtused. Vähenemine püsis seejärel kogu säilitusfaasi kestel. Uuringu jätkufaasi jooksul hinnati CRV väärtust ja säilitusravi jooksul täheldatud vähenemised olid üldiselt püsivad kuni 252. nädalani.

Haavandilise koliidiga patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravimise tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud CRV ning fekaalse kalprotektiini väärtused, vähenemine püsis kogu säilitusfaasi kestel ja uuringu jätkufaasi ajal kuni 200. nädalani.

Immuniseerimine

Pikaajalise psoriaasi jätku-uuringu 2 (PHOENIX 2) ajal tekkis vähemalt 3,5 aasta jooksul ustekinumabiga ravitud täiskasvanud patsientidel samasugune antikeha vastus nii pneumokoki polüsahhariidide kui ka teetanuse vaktsiinide suhtes nagu mittesüsteemsel ravitud psoriaasi kontrollrühmal. Sama suurel hulgal täiskasvanud patsientidel, nii ustekinumabiga ravitud kui ka kontrollrühma patsientidel, tekkisid pneumokoki- ja teetanusevastased antikehad kaitsval tasemel ning sarnased antikehade tiitrid.

Kliiniline efektiivsus

Naastuline psoriaas (täiskasvanud patsiendid)

Ustekinumabi ohutust ja tõhusust hinnati kahes randomiseeritud, topeltpimedas ja platseebokontrolliga uuringus 1996 patsiendil, kellel oli mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas ja kellele sobis fototeraapia või süsteemne ravi. Lisaks võrreldi ustekinumabi ja etanertsepti randomiseeritud, pimehindajaga, aktiivse kontrolliga uuringus mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga patsientidel, kellel oli esinenud ebaadekvaatne ravivastus, talumatus või vastunäidustus tsüklosporiini, MTX-i või PUVA suhtes.

Psoriaasi uuringus 1 (PHOENIX 1) hinnati 766 patsienti. 53% nendest patsientidest kas ei reageerinud teisele süsteemsele raviviisile, ei talunud seda või oli see neile vastunäidustatud. Patsiendid, kes randomiseeriti saama ustekinumabi, said nädalatel 0 ja 4 ravimit annuses 45 mg või 90 mg ning seejärel samu annuseid iga 12 nädala järel. Patsiendid, kes randomiseeriti nädalatel 0 ja 4 saama platseebot, said nädalatel 12 ja 16 ustekinumabi (kas 45 mg või 90 mg) ning ustekinumabi manustamist jätkati neil iga 12 nädala järel. Patsiendid, kes randomiseeriti algselt saama ustekinumabi ja kes saavutasid psoriaasist haaratud pinna ja selle raskuse indeksi (PASI, *Psoriasis Area and Severity Index*) väärtuseks 75 (PASI paranemine vähemalt 75% võrra võrreldes algtaasemega) nii nädalatel 28 kui 40, randomiseeriti uuesti saama kas ustekinumabi või platseebot (s.o ravi lõpetamine) iga 12 nädala järel. Patsientidel, kes randomiseeriti 40. nädalal uuesti platseebot saama, alustati ustekinumabiga ravi nende esialgse annustamisskeemi kohaselt uuesti, kui nende 40. nädalaks omandatud PASI paranemine oli vähemalt 50% ulatuses taandunud. Kõiki patsiente jälgiti pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist kuni 76 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringus 2 (PHOENIX 2) hinnati 1230 patsienti. 61% nendest patsientidest kas ei reageerinud teisele süsteemsele raviviisile, ei talunud seda või oli see neile vastunäidustatud. Patsiendid, kes randomiseeriti saama ustekinumabi, said nädalatel 0 ja 4 ravimit annuses 45 mg või 90 mg ning seejärel täiendava annuse nädalal 16. Patsiendid, kes randomiseeriti nädalatel 0 ja 4 saama platseebot, said nädalatel 12 ja 16 ustekinumabi (kas 45 mg või 90 mg). Kõiki patsiente jälgiti pärast uuringuravimi esimese annuse manustamist kuni 52 nädala jooksul.

Psoriaasi uuringus 3 (ACCEPT) hinnati 903 mõõduka kuni raske psoriaasiga patsienti, kellel esines ebaadekvaatne ravivastus, talumatus või vastunäidustus muu süsteemse ravi suhtes ja võrreldi ustekinumabi efektiivsust etanertsepti suhtes ning hinnati ustekinumabi ja etanertsepti ohutust. Uuringu 12-nädalase aktiivse kontrolliga osa jooksul randomiseeriti patsiendid saama etanertsepti (50 mg kaks korda nädalas), ustekinumabi 45 mg nädalatel 0 ja 4 või ustekinumabi 90 mg nädalatel 0 ja 4.

Psoriaasi uuringutes 1 ja 2 olid haiguse näitajad ravigruppide lõikes algtasemel üldiselt ühesugused, PASI skoori mediaan oli algtasemel 17 kuni 18, algtaseme kehapindala (BSA, *Body Surface Area*) mediaan ≥ 20 ja dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) mediaan oli vahemikus 10 kuni 12. Ligikaudu ühel kolmandikul (Psoriaasi uuring 1) ja ühel neljandikul (Psoriaasi uuring 2) uuringus osalejatest oli psoriaatiline artriit (PsA, *Psoriatic Arthritis*). Ka psoriaasi uuringus 3 täheldati samasugust haiguse raskusastet.

Neis uuringutes oli esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kes saavutasid alates algtasemest kuni 12. nädalani PASI 75 skoori alusel ravivastuse (vt tabelid 3 ja 4).

Tabel 3 Kliiniliste ravivastuste kokkuvõte psoriaasi uuringus 1 (PHOENIX 1) ja psoriaasi uuringus 2 (PHOENIX 2)

	12. nädal 2 annust (nädal 0 ja nädal 4)			28. nädal 3 annust (nädal 0, nädal 4 ja nädal 16)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriaasi uuring 1					
Randomiseeritud patsientide arv	255	255	256	250	243
PASI 50 ravivastuse N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 ravivastuse N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 ravivastuse N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b puhas või minimaalne N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
≤ 100 kg patsientide arv	166	168	164	164	153
PASI 75 ravivastuse N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
> 100 kg patsientide arv	89	87	92	86	90
PASI 75 ravivastuse N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Psoriaasi uuring 2					
Randomiseeritud patsientide arv	410	409	411	397	400
PASI 50 ravivastuse N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 ravivastuse N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 ravivastuse N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b puhas või minimaalne N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
≤ 100 kg patsientide arv	290	297	289	287	280
PASI 75 ravivastuse N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
> 100 kg patsientide arv	120	112	121	110	119
PASI 75 ravivastuse N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 ustekinumabi 45 mg või 90 mg annuse puhul võrreldes platseeboga (PBO).

^b PGA = arsti üldhinnang (*Physician Global Assessment*)

Tabel 4 Kliiniliste ravivastuste kokkuvõte 12. ravinädalal psoriaasi uuringus 3 (ACCEPT)

	Psoriaasi uuring 3		
	Etanertsept 24 annust (50 mg kaks korda nädalas)	Ustekinumab 2 annust (nädal 0 ja nädal 4)	
		45 mg	90 mg
Randomiseeritud patsientide arv	347	209	347
PASI 50 ravivastuse N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 ravivastuse N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 ravivastuse N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA puhas või minimaalne N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
≤ 100 kg patsientide arv	251	151	244
PASI 75 ravivastuse N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg patsientide arv	96	58	103
PASI 75 ravivastuse N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ ustekinumabi 45 mg või 90 mg annuse puhul võrreldes etanertseptiga.

^b $p = 0,012$ ustekinumabi 45 mg annuse puhul võrreldes etanertseptiga.

Psoriaasi uuringus 1 oli PASI 75 ravivastuse püsimine märkimisväärselt parem pideva ravi korral võrreldes ravi katkestamisega ($p < 0,001$). Sarnaseid tulemusi nähti ka iga ustekinumabi annuse manustamise korral. 1 aasta pärast (52. nädalaks) oli 89% uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtuseks 75 võrreldes 63% patsientide hulgas, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama (ravi lõpetamine) ($p < 0,001$). 18 kuu pärast (76. nädalaks) oli 84% uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75 võrreldes 19% patsientide hulgas, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama (ravi lõpetamine). 3 aasta pärast (148. nädalaks) oli 82%-l uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75. 5 aasta pärast (244. nädalaks) oli 80%-l uuesti säilitusravile randomiseeritud patsientidest PASI väärtus 75.

85% patsientidest, kes randomiseeriti uuesti platseebot saama ja kellel alustati uuesti nende algset ravi ustekinumabiga pärast PASI skoori paranemise vähenemist $\geq 50\%$ võrra, saavutas 12 nädalat pärast ravi taasalustamist PASI väärtuseks uuesti 75.

Võrreldes platseeboga näidati psoriaasi uuringus 1 nädalatel 2 ja 12 igas ustekinumabi ravigrupis märkimisväärselt dermatoloogilise elukvaliteedi indeksi (DLQI) paranemist võrreldes algtasemega. Paranemine püsis nädalal 28. Sarnaseid märkimisväärsed paranemisi nähti ka psoriaasi uuringus 2 nädalatel 4 ja 12, mis püsisid ka nädalal 24. Psoriaasi uuringus 1 paranes küüne psoriaas (küüne psoriaasi raskuse indeks, *Nail Psoriasis Severity Index*), SF-36 ja kiheluse visuaalanaloogskaala (VAS, *Visual Analogue Scale*) füüsilise ja vaimse osa summaarsed skoorid igas ustekinumabi ravigrupis samuti märkimisväärselt paremini kui platseeboga ravitute hulgas. Psoriaasi uuringus 2 olid haigla ärevuse ja depressiooniskaala (HADS, *Hospital Anxiety and Depression Scale*) ja töövõime piirangute küsimustiku (WLQ, *Work Limitations Questionnaire*) skoorid igas ustekinumabi ravigrupis samuti märkimisväärselt paremad kui platseeboga ravitute hulgas.

Psoriaatiline artriit (PsA) (täiskasvanud patsiendid)

Ustekinumab on näidanud täiskasvanud PsA-ga patsientide nähtude ja sümptomite, füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemist ning perifeersete liigete kahjustuse progresseerumise määra vähenemist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 927 patsiendil, kellel oli aktiivne PsA (≥ 5 turses liigese ja ≥ 5 tundliku liigese) hoolimata ravist mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) või haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR).

Nendes uuringutes osalevatel patsientidel oli PsA diagnoos vähemalt 6 kuud. Iga PsA alatüübiga patsient kaasati uuringusse, sh polüartikulaarne artriit, mille korral puudusid reumatoidsed sõlmekesed (39%), perifeerse artriidiga spondüliit (28%), asümmeetriline perifeerne artriit (21%), distaalne interfalangeaalne haaratus (12%) ja mutileriv artriit (0,5%). Mõlemas uuringus oli algtasemel vastavalt üle 70%-l ja 40%-l patsientidest entesiit ja daktüliit. Patsiendid randomiseeriti ravi saamiseks ustekinumabiga kas 45 mg, 90 mg või platseeborühma, kus nad said ravimit subkutaanselt nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala (q12w) tagant. Ligikaudu 50% patsientidest jätkas MTX-i stabiilsete annustega (< 25 mg nädalas).

PsA uuringus 1 (PSUMMIT I) ja PsA uuringus 2 (PSUMMIT II) oli vastavalt 80% ja 86% patsientidest saanud eelnevalt ravi HMARR-idega. Uuringus 1 eelnev ravi tuumorinekroosifaktor (TNF) alfa vastaste ühenditega ei olnud lubatud. Uuringus 2 oli enamik patsientidest (58%, $n = 180$) saanud eelnevalt ravi ühe või enama TNF-alfa vastase ühendiga, kuid nendest üle 70% katkestasid ravi TNF-alfa vastaste ühenditega kas efektiivsuse puudumise või mistahes ajal tekkiva talumatuse tõttu.

Nähud ja sümptomid

Nädalaks 24 põhjustas ravi ustekinumabiga olulise paranemise haiguse aktiivsuse mõõtmises võrreldes platseeboga. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide protsent, kes saavutas 24. nädalaks Ameerika Reumatoloogia Kolledži (*American College of Rheumatology*, ACR) väärtuse 20. Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad on toodud alljärgnevas tabelis 5.

Tabel 5 Patsientide arv, kes saavutasid kliinilise vastuse psoriaatilise artriidi uuringus 1 (PSUMMIT I) ja uuringus 2 (PSUMMIT II) 24. nädalaks.

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

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Patsientide arv, kellel esines $\geq 3\%$ BSA nahahaarutusega psoriaasi algtasemel

ACR 20, 50 ja 70 ravivastus paranes jätkuvalt või säilis 52. (PsA uuringus 1 ja 2) ja 100. nädalal (PsA uuringus 1). PsA uuringus 1 saavutas ACR 20 ravivastuse 100. nädalal 57% 45 mg ja 64% 90 mg saavatest patsientidest. PsA uuringus 2 saavutas ACR 20 ravivastuse 52. nädalal 47% 45 mg ja 48% 90 mg saavatest patsientidest.

Patsientide hulk, kes saavutas 24. nädalaks modifitseeritud PsA kriteeriumi (PsARC) ravivastuse, oli samuti oluliselt suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. PsARC ravivastus säilis 52. ja 100. nädalal. Suurem hulk ustekinumabiga ravitud patsiente, kellel oli esmase haigusena spondüliit koos perifeerse artriidiga, näitas 24. nädalaks 50- ja 70-protsendilist paranemist *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Indexi* (BASDAI) skoorides võrreldes platseeboga.

Täheldatud ravivastused olid ustekinumabiga ravitud rühmades sarnased nendel patsientidel, kes said või ei saanud MTX-i ja need säilisid 52. ja 100. nädalal. Patsiendid, keda eelnevalt oli ravitud TNF-alfa vastaste ainetega ja kes said ustekinumabi, saavutasid 24. nädalaks suurema ravivastuse kui need, kes said platseebot (ARC 20 ravivastus 24. nädalaks 45 mg ja 90 mg korral oli vastavalt 37% ja 34%, platseebol 15%; $p < 0,05$) ja ravivastused säilisid 52. nädalal.

Patsientidel, kellel algtasemel oli entesiit ja/või daktüliit, täheldati 24. nädalaks PsA uuringus 1 ühte olulist paranemiseepisoodi entesiidi ja daktüliidi skoorides ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. PsA uuringus 2 täheldati 24. nädalaks ustekinumab 90 mg rühmas (ei olnud statistiliselt oluline) olulist paranemist entesiidi skooris ja arvulist paranemist daktüliidi skooris võrreldes platseeboga. Paranemine entesiidi ja daktüliidi skooris säilis 52. ja 100. nädalal.

Radioloogiline vastus

Struktuurset kahjustust nii kätes kui ka jalgades väljendati kui muutust võrreldes algtasemega kogu van der Heijde-Sharp skooris (vdH-S skoor), mis oli kohandatud PsA jaoks, lisades käte distaalsed interfalangeaalsed liigesed. Viidi läbi varem määratletud integreeritud analüüs, milles kombineeriti PsA uuringute 1 ja 2 andmed 927-lt isikult. Võrreldes platseeboga näitas ustekinumab olulist vähenemist struktuurse kahjustuse progressiooni määras, mida mõõdeti kogu modifitseeritud vdH-S-i skoori muutusena algtasemest 24. nädalani [keskmine $\pm$ SD skoor platseeborühmas oli $0,97 \pm 3,85$; 45 mg ustekinumabi rühmas $0,40 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) ja 90 mg ustekinumabi rühmas $0,39 \pm 2,40$ ($p < 0,001$)]. Seda efekti andis edasi PsA uuring 1. See toime ei sõltu samaaegsest MTX-i kasutamisest ja säilib 52. (integreeritud analüüs) ja 100. (PsA uuring 1) nädalal.

Füüsiline funktsioon ja tervisega seotud elukvaliteet

Ustekinumabiga ravitud patsiendid näitasid 24. nädalaks olulist paranemist füüsilises funktsioonis, mida hinnati tervise hindamise küsimustiku võimetuse indeksiga (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI). Patsientide hulk, kes saavutas kliiniliselt olulise $\geq 0,3$ paranemise HAQ-DI skooris võrreldes algtasemega, oli samuti oluliselt suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine HAQ-DI skooris võrreldes algtasemega säilis 52. ja 100. nädalal.

24. nädalaks ilmnes oluline paranemine DLQI skooris ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga, see säilis ka 52. ja 100. nädalal. PsA uuringus 2 ilmnes 24. nädalaks ustekinumabi rühmas oluline paranemine kroonilise haiguse ravi – üldise halva enesetunde funktsionaalse hindamise (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue*, FACIT-F) skooris võrreldes platseeboga. Patsientide hulk, kes saavutas kliiniliselt olulise paranemise üldises halvas enesetundes (4 punkti FACIT-F), oli samuti suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine FACIT skoorides säilis 52. nädalal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artriidi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Naastuline psoriaas lastel

On näidatud, et ustekinumab parandab 6-aastastel ja vanematel naastulise psoriaasiga lastel nähte ja sümptomeid ning tervisega seotud elukvaliteeti.

Noorukid (12...17-aastased)

Ustekinumabi efektiivsust uuriti 110-l mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 12...17-aastasel lapsel mitmekeskuselises III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus (CADMUS). Patsiendid randomiseeriti saama kas platseebot ($n = 37$), soovitatud ustekinumabi annust (vt lõik 4.2, $n = 36$) või poolt soovitatud ustekinumabi annust ($n = 37$) nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant. 12. nädalal viidi platseebot saanud patsiendid üle ravile ustekinumabiga.

Uuringusse sobisid patsiendid, kelle oli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 , vähemalt 10%-line BSA haaratus ja kes olid süsteemse ravi või fototeraapia kandidaadid. Umbes 60%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude tavapärase süsteemse raviga või fototeraapiaga. Umbes 11%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude bioloogiliste preparaatidega.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kes saavutasid 12. nädalaks PGA skoori puhas (0) või minimaalne (1). Teised tulemusnäitajad hõlmasid PASI 75, PASI 90, muutust algtasemest laste dermatoloogilises elukvaliteedi indeksis (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI), muutust algtasemest PedsQL-i (*Paediatric Quality of Life Inventory*) skaala koguskooris 12. nädalaks.

Võrreldes platseeboga näitasid ustekinumabiga ravitud patsiendid 12. nädalal suuremat psoriaasist paranemist ja paremat terviseiga seotud elukvaliteeti (tabel 6).

Kõiki patsiente jälgiti pärast uuritava ühendi manustamist efektiivsuse suhtes kuni 52 nädalat. Erinevus ustekinumabiga ravitud patsientide ja platseebot saanud patsientide vahel nende patsientide proportsioonis, kellel esines PGA skoor puhas (0) või minimaalne (1) või kes saavutasid PASI 75, tekkis esimesel algtasemejärgsel visiidil 4. nädalal ja saavutas maksimumi 12. nädalaks. Paranemine PGA-s, PASI-s, CDLQI-s ja PedsQL-is säilis kogu 52 nädala jooksul (tabel 6).

Tabel 6 12. ja 52. nädala esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Psoriaasi uuring lastel (CADMUS) (vanus 12...17)			
	12. nädal		52. nädal
	Platseebo	Soovitatav ustekinumabi annus	Soovitatav ustekinumabi annus
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomiseeritud patsiente	37	36	35
PGA			
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA puhas (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 reageerijad	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 reageerijad	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 reageerijad	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 või 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Muutus algtasemest			
Keskmine (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI on dermatoloogiline tööriist, et hinnata nahaprobleemi toimet terviseiga seotud elukvaliteedile lastel. CDLQI 0 või 1 näitab, et mõju lapse elukvaliteedile puudub.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL on üldine terviseiga seotud elukvaliteedi mõõde, mis on välja töötatud kasutamiseks lastel ja noorukitel. Platseeborühmas 12. nädalaks, N = 36

^e p = 0,028

Platseebokontrolli perioodil 12. nädalani olid nii soovitatud annuse kui ka poole soovitatud annuse rühmad üldiselt esmase tulemusnäitaja poolest võrreldavad (vastavalt 69,4% ja 67,6%), kuigi kõrgema taseme efektiivsuse kriteeriumides (nt PGA puhas (0), PASI 90) oli tõendeid annusele reageerimisest. Pärast 12. nädalat oli efektiivsus üldiselt parem ja püsivam soovitatud annuse rühmas kui poole soovitatud annuse rühmas, kus iga 12. nädala annustamisintervalli lõpuks täheldati sagedamini väikest efektiivsuse nõrgenemist. Soovitatava annuse ja poole soovitatava annuse ohutusprofiilid olid sarnased.

Lapsed (6...11-aastased)

Ustekinumabi efektiivsust uuriti 44-l mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...11-aastasel lapsel avatud üheharulises mitmekeskuselises III faasi uuringus (CADMUS Jr.). Patsiendid said ravi ustekinumabi soovitatava annusega (vt lõik 4.2; n = 44), mis manustati subkutaanse süstena nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala tagant.

Uuringusse sobisid patsiendid, kellel oli PASI ≥ 12, PGA ≥ 3 ja vähemalt 10%-line BSA haaratus ja kes olid süsteemse ravi või fototeraapia kandidaadid. Ligikaudu 43%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude tavapärase süsteemse raviga või fototeraapiaga. Ligikaudu 5%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude bioloogiliste preparaatidega.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutasid 12. nädalaks PGA skoori puhas (0)

või minimaalne (1). Teised tulemusnäitajad hõlmasid PASI 75, PASI 90 ja muutust algtaasemest laste dermatoloogilises elukvaliteedi indeksis (*Children's Dermatology Life Quality Index*, CDLQI)

12. nädalaks. Võrreldes platseeboga näitasid ustekinumabiga ravitud patsiendid 12. nädalal kliiniliselt olulist psoriaasi paranemist ja paremat tervist seotud elukvaliteeti (tabel 7).

Kõiki patsiente jälgiti pärast uuritava ühendi manustamist efektiivsuse suhtes kuni 52 nädalat. Nende patsientide, kellel esines PGA skoor puhas (0) või minimaalne (1) 12. nädalal, osakaal oli 77,3%. Efektiivsust (määratletud kui PGA 0 või 1) täheldati juba esimesel ravi alustamisele järgnenud visiidil 4. nädalal ning patsientide osakaal, kes saavutasid PGA skoori 0 või 1, suurenes kuni 16. nädalani ja jäi siis suhteliselt stabiilseks kuni 52. nädalani. Paranemine PGA-s, PASI-s ja CDLQI-s püsis kogu 52 nädala jooksul (tabel 7).

Tabel 7 12. ja 52. nädala esmaste ja teiseste tulemusnäitajate kokkuvõte

Psoriaasi uuring lastel (CADMUS Jr.) (vanus 6...11)		
	12. nädal	52. nädal
	Ustekinumabi soovitatav annus	Ustekinumabi soovitatav annus
	N (%)	N (%)
Kaasatud patsientide arv	44	41
PGA		
PGA puhas (0) või minimaalne (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA puhas (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 reageerijad	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 reageerijad	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 reageerijad	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Ravieelselt CDLQI > 1 väärtusega patsiendid	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 või 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI on dermatoloogiline tööriist, et hinnata nahaprobleemi toimet tervise seotud elukvaliteedile lastel. CDLQI 0 või 1 näitab, et mõju lapse elukvaliteedile puudub.

Crohni tõbi

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus mõõduka kuni raske aktiivsusega Crohni tõvega täiskasvanud patsientidel (Crohni tõve aktiivsuseindeksi [CDAI, *Crohn's Disease Activity Index*] skooriga vahemikus ≥ 220 kuni ≤ 450). Kliiniline arendusprogramm koosnes kahest 8 nädalat kestnud intravenoosse sissejuhatava ravi uuringust (UNITI-1 ja UNITI-2), millele järgnes 44 nädalat kestnud subkutaanne ravimi ärajätu säilitava ravi randomiseeritud uuring (IM-UNITI), mis kokkuvõttes tähendas 52 nädalat kestnud ravi.

Sissejuhatava ravi uuringutes osales 1409 patsienti (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640). Mõlema sissejuhatava ravi uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kliinilise ravivastusega (mis määratleti kui CDAI skoori langus ≥ 100 punkti võrra) isikute osakaal 6. nädalal. Efektiivsusandmed koguti ja analüüsiti mõlema uuringu 8. nädalal. Suukaudsete kortikosteroidide, immunomodulaatorite, aminosalitsülaatide ja antibiootikumide samaaegne manustamine oli lubatud ning 75% patsientidest said jätkuvalt vähemalt ühte neist ravimitest. Mõlemas uuringus patsiendid randomiseeriti ning neile manustati 0-nädalal intravenoosselt ühekordse annusena kas ustekinumabi astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt Eksunbi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF-alfa vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF-alfa vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF-alfa vastast ravi. Selles uuringus osalenutest oli saavutanud ebapiisava algse ravivastuse 29,1% patsientidest (esmaselt ravile mitte allunud), 69,4% oli ravivastuse saavutanud, kuid see kadus (sekundaarselt ravile mitte allunud) ning

36,4%-l esines TNF-alfa vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF-alfa vastast ravi saanud või olid saanud, kuid TNF-alfa vastane ravi ebaõnnestus (31,4%).

Nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus oli kliinilise ravivastuse ja remissiooniga patsientide osakaal ustekinumabi rühmas suurem kui platseeborühmas (tabel 8). Ustekinumabiga ravitud patsientidel olid kliiniline ravivastus ja remissioon märkimisväärsed juba 3. ravinädalal ning seisundi paranemine jätkus kuni 8. nädalani. Nendes sissejuhatava ravi uuringutes oli efektiivsus kõrgem ning püsis paremini astmelise annuse rühmas võrreldes 130 mg annuserühmaga ning seetõttu on intravenoosseks sissejuhatuseks soovitatav kasutada astmelist annust.

Tabel 8 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni indutseerimine uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Platseebo N = 247	Ustekinumabi soovitatav annus N = 249	Platseebo N = 209	Ustekinumabi soovitatav annus N = 209
Kliiniline remissioon, 8. nädal	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 6. nädal	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Kliiniline ravivastus (100 punkti), 8. nädal	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 3. nädal	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Ravivastus 70 punkti, 6. nädal	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

Ravivastus 70 punkti tähendab CDAI skoori vähenemist vähemalt 70 punkti võrra

* TNF-alfa vastase ravi ebaõnnestumine

** Konventsionaalse ravi ebaõnnestumine

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Säilitusravi uuringus (IM-UNITI) hinnati 388 patsienti, kes saavutasid uuringutes UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi sissejuhatava raviga 8. nädalaks 100-punktilise kliinilise ravivastuse. Patsiendid randomiseeriti subkutaanse säilitusravi rühmadesse ning neile manustati 44 nädala jooksul kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot (soovitatav säilitusravi skeem vt lõik 4.2).

44. nädalaks oli kliinilises remissioonis ja ravivastusega patsientide osakaal ustekinumabi rühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas (vt tabel 9).

Tabel 9 Kliinilise ravivastuse ja remissiooni püsimine uuringus IM-UNITI (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava annuse manustamist)

	Platseebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 128 [†]	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 129 [†]
Kliiniline remissioon	36%	53% ^a	49% ^b
Kliiniline ravivastus	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikosteroidide vaba kliiniline remissioon	30%	47% ^a	43% ^c
Kliiniline remissioon patsiendirühmades:			

remissioonis säilitusravi alustamisel	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3002 [†]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
patsiendid, kes ei ole TNF-alfa vastast ravi saanud	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
patsiendid, kes tulid uuringust CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Kliinilise remissioonina defineeriti CDAI skoor < 150; kliinilise ravivastusena defineeriti CDAI skoori langus vähemalt 100 punkti võrra või kliinilises remissioonis püsimine

* Platseeborühma kuulusid patsiendid, kes olid saavutanud ravivastuse ustekinumabile ning randomiseeriti säilitusravi alguses platseeborühma.

[†] Patsiendid, kellel ustekinumabi säilitusravi alustamisel oli kliiniline ravivastus 100 punkti

[‡] Patsiendid, kellel oli ebaõnnestunud konventsionaalne ravi, kuid mitte TNF-alfa vastane ravi

[§] Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF-alfa ravi suhtes

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominaalselt märkimisväärne ($p < 0,05$)

Uuringus IM-UNITI ei säilinud ustekinumabi ravivastus 29 patsiendil 129-st, kes said ravi iga 12 nädala järel. Neil lubati kohandada ustekinumabi annustamissagedust ühe korrani iga 8 nädala järel. Ravivastuse kadumisenähtude defineeriti CDAI skoori väärtus ≥ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine ≥ 100 punkti võrra algväärtusega võrreldes. 16 nädalat pärast annuse kohandamist oli 41,4% neist patsientidest saavutanud kliinilise remissiooni.

Patsiendid, kes ei saavutanud UNITI-1 ja UNITI-2 uuringutes ustekinumabi sissejuhatava ravi järgselt 8. nädalaks kliinilist ravivastust (476 patsienti), liideti säilitusravi uuringu (IM-UNITI) randomiseerimata osaga ning said uuringusse sisenemisel 90 mg ustekinumabi subkutaanse süste. Kaheksa nädalat hiljem oli 50,5% patsientidest saavutanud kliinilise ravivastuse ning jätkasid säilitusravi skeemiga üks kord iga 8 nädala järel; neist patsientidest, kes jätkasid säilitusannuste manustamist enamikul püsis ravivastus (68,1%) ja saabus remissioon (50,2%) 44. nädalal suhtega, mis sarnaneb patsientidele, kes olid algselt allunud ustekinumabi sissejuhatavale ravile.

131 patsiendist, kes allusid ustekinumabi sissejuhatavale ravile ja säilitusravi uuringu algul randomiseeriti platseeborühma, kaotas edaspidi ravivastuse 51 patsienti. Neile manustati subkutaanselt 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel. Enamus patsientidest, kelle ravivastus kadus ning kes alustasid taas ravi ustekinumabiga, tegid seda 24 nädala jooksul pärast sissejuhatavat infusiooni. 16 nädalat pärast esimese subkutaanse ustekinumabi annuse manustamist saavutas 70,6% neist 51 patsiendist kliinilise ravivastuse ning 39,2% kliinilise remissiooni.

Uuringus IM-UNITI 44 nädalat osalenud patsiendid loeti sobivaks jätkama uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga ravi saanud 567 patsiendil püsisid kliiniline remissioon ja ravivastus üldjuhul 252. nädalani nii nendel patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud TNF-ravi kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud Crohni tõvega patsientidel uusi ohutusprobleeme kuni 5 raviaasta jooksul.

Endoskoopia

Ühes alamuuringus hinnati endoskoopiliselt limaskestast välimust 252 patsiendil, kellel oli ravieelselt sobiv endoskoopiline haiguse aktiivsus. Esmaseks tulemusnäitajaks oli *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* (SES-CD) skoori muutus võrreldes ravieelsega. SES-CD on koondskoor, mis saadakse 5 niude-käärsoole segmendi hindamisel, võttes arvesse haavandite olemasolu/suurust, haavandilise pinnaga limaskestast osakaalu, mis tahes muude kahjustustega limaskestast osakaalu ja ahenemiste/striktuuride olemasolu/tüüpe. 8. nädalal, pärast ühekordse sissejuhatava intravenoosse annuse saamist, oli SES-CD skoori muutus ustekinumabi rühmas ($n = 155$, keskmine muutus = -2,8) suurem kui platseeborühmas ($n = 97$, keskmine muutus = -0,7, $p = 0,012$).

Fistulite ravivastus

Ravieelselt eritist väljutavate fistulitega patsientide alarühmas (8,8%; n = 26) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga 44 nädala jooksul fistulite ravivastuse (mis defineeriti kui eritist väljutavate fistulite arvu $\geq 50\%$ vähenemine võrreldes sissejuhatava ravi uuringu algushetkega) võrreldes 5/11 (45,5%) platseebot saanud patsientidest.

Tervisega seotud elukvaliteet

Tervisega seotud elukvaliteedi hindamiseks kasutati põletikulise soolehaiguse küsimustikku (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) ja SF-36 küsimustikke. Võrreldes platseeboga esines ustekinumabi saanud patsientidel 8. nädalal IBDQ üldskoori ja SF-36 *Mental Component Summary Score* skoori statistiliselt olulisel määral suurem ja kliiniliselt oluline paranemine nii UNITI-1 kui ka UNITI-2 uuringus ning SF-36 *Physical Component Summary Score* skoori paranemine UNITI-2 uuringus. IM-UNITI uuringus ustekinumabiga ravitud patsientidel püsis selline seisundi paranemine 44. nädalani üldiselt paremini kui platseeborühmas. Tervisega seotud elukvaliteedi paranemine püsis uuringu jätkufaasis üldjuhul 252. nädalani.

Haavandiline koliit

Ustekinumabi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne haavandiline koliit (Mayo skoor 6 kuni 12; endoskoopia alamskoor ≥ 2). Kliiniline arendusprogramm hõlmas ühte intravenoosse sissejuhatava ravi uuringut (viidatud kui UNIFI-I) kestusega kuni 16 nädalat, millele järgnes 44-nädalane subkutaanne ravimi ärajätku säilitava ravi randomiseeritud uuring (viidatud kui UNIFI-M), mis kokkuvõttes tähendas vähemalt 52 nädalat kestnud ravi.

UNIFI-I ja UNIFI-M puhul näidatud efektiivsustulemused põhinesid endoskoopiatulemuste kesksel läbivaatusel.

UNIFI-I hõlmas 961 patsienti. Sissejuhatava ravi uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes olid 8. nädalal kliinilises remissioonis. Patsiendid randomiseeriti 0-nädalal ja neile manustati ühekordse intravenoosse annusena kas soovitatav astmeline annus, ligikaudu 6 mg/kg (vt tabel 1, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Samaaegselt oli lubatud kasutada kortikosteroidide, immunomodulaatorite ja aminosalitsülaatide suukaudseid annuseid ning 90%-l patsientidest jätkati ravi vähemalt ühega neist ravimitest. Patsiendi uuringusse kaasamise tingimuseks oli ebaõnnestunud tavapärane ravi (kortikosteroidid või immunomodulaatorid) või vähemalt ühe bioloogilise ravimi kasutamine (TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab). 49%-l patsientidest oli ebaõnnestunud tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi (neist 94% ei olnud bioloogilist ravi saanud). 51%-l patsientidest oli bioloogiline ravi ebaõnnestunud või ei olnud talutav. Ligikaudu 50%-l patsientidest oli ebaõnnestunud vähemalt 1 eelnev TNF-alfa vastane ravi (neist 48% olid esmased ravile mitteallujad) ja 17%-l patsientidest oli ebaõnnestunud vähemalt üks TNF-alfa vastane ravi ja ravi vedolizumabiga.

Uuringus UNIFI-I oli 8. nädalal kliinilises remissioonis oluliselt suurem osa ustekinumabi ravirühma patsientidest võrreldes platseeboga (tabel 10). Juba 2. nädalal, varaseimal plaanipärasel uuringuviisil, ning edaspidi igal visiidil ei esinenud rektaalset veritsust või oli saavutatud normaalne sooletegevuse regulaarsus suuremal osal ustekinumabravi patsientidest võrreldes platseeborühma patsientidega. Samuti täheldati juba 2. nädalal osalise Mayo skoori ja sümptomaatilise remissiooni olulisi erinevusi ustekinumabi ja platseebot puhul.

Valitud tulemusnäitajate puhul oli efektiivsus kõrgem astmelise annuse rühmas (6 mg/kg) võrreldes 130 mg annuse rühmaga, seetõttu on intravenoosse sissejuhatava ravi annusena soovitatav kasutada astmelist annustamist.

Tabel 10 Kokkuvõte põhilistest efektiivsuse tulemusnäitajatest uuringus UNIFI-I (8. nädal)

	Platseebo N = 319	Ustekinumabi soovitatav annus[£] N = 322
Kliiniline remissioon*	5%	16% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Kliiniline ravivastus [§]	31%	62% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Limaskesta paranemine [†]	14%	27% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Sümptomaatiline remissioon [‡]	23%	45% ^b
Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine [‡]	8%	21% ^b

[£] Ustekinumabi infusiooni annus kehakaalupõhise annustamisskeemi alusel on täpsustatud tabelis 1.

* Kliiniline remissioon on määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1 .

§ Kliiniline ravivastus on määratletud kui Mayo skoori vähenemine võrreldes ravieelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti, kusjuures esineb kas ravieelse rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 või rektaalse veritsuse alamskoori väärtus 0 või 1.

¥ TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab.

† Limaskesta paranemine on määratletud kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 või 1.

‡ Sümptomaatiline remissioon on defineeritud kui Mayo roojamissageduse alamskoor 0 või 1 ja rektaalse veritsusse alamskoor 0.

‡ Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine on määratletud kui roojamissageduse alamskoor 0 või 1, rektaalse veritsuse alamskoor 0 ja endoskoopia alamskoor 0 või 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominaalselt oluline ($p < 0,001$)

^c Nominaalselt oluline ($p < 0,05$)

Uuringus UNIFI-M hinnati 523 patsienti, kes saavutasid kliinilise ravivastuse pärast ustekinumabi ühekordset i.v. manustamist uuringus UNIFI-I. Patsiendid randomiseeriti ja neile manustati subkutaanse säilitusravi skeemi järgi kas 90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel, 90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel või platseebot 44 nädala jooksul (soovitatav annustamine säilitusravi korral: vt Eksunbi süstelahuse (süstlis) ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

44. nädalal oli mõlemas ustekinumabi ravirühmas saavutanud kliinilise remissiooni oluliselt suurem osa patsientidest kui platseeborühmas (vt tabel 11).

Tabel 11 Kokkuvõte põhilistest efektiivsuse mõõdikutest uuringus UNIFI-M (44. nädal; 52 nädalat pärast sissejuhatava ravi annuse manustamist)

	Platseebo* N = 175	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 176	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 172
Kliiniline remissioon**	24%	44% ^a	38% ^b
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d

Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Kliinilise ravivastuse püsimine 44. nädalani [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Patsientidel, kellel ebaõnnestus tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Patsientidel, kellel ebaõnnestus bioloogiline ravi [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Patsientidel, kellel ebaõnnestus nii TNF kui ka ravi vedolizumabiga	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Limaskesta paranemine [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalani [‡]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Kestev remissioon ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Sümptomaatiline remissioon [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Pärast ravivastust i.v. ustekinumabile.

** Kliiniline remissioon on määratletud kui Mayo skoor ≤ 2 punkti, ükski individuaalne alamskoor ei ole > 1 .

§ Kliiniline ravivastus on määratletud kui Mayo skoori vähenemine võrreldes ravieelsega $\geq 30\%$ ja ≥ 3 punkti, kusjuures esineb kas ravieelse rektaalse veritsuse alamskoori vähenemine ≥ 1 või rektaalse veritsuse alamskoori väärtus 0 või 1.

¥ TNF-alfa antagonist ja/või vedolizumab.

† Limaskesta paranemine on määratletud kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 või 1.

‡ Kliinilise remissiooni püsimine 44. nädalani on määratletud kui 44. nädalani kliinilises remissioonis püsinud patsientide osakaal kõigist algtasemel kliinilises remissioonis olnud patsientidest.

€ Kortikosteroidivaba kliiniline remissioon on määratletud kui patsiendid, kes 44. nädalal olid kliinilises remissioonis ja ei saanud kortikosteroide.

l Kestev remissioon on määratletud kui osaline Mayo remissioon $\geq 80\%$ kõigist visiitidest enne 44. nädalat ja osaline Mayo remissioon viimasel visiidil (44. nädalal).

‡ Sümptomaatiline remissioon on määratletud kui Mayo roojamissageduse alamskoor 0 või 1 ja rektaalse veritsuse alamskoor 0.

‡ Kombineeritud sümptomaatiline remissioon ja limaskesta paranemine on määratletud kui roojamissageduse alamskoor 0 või 1, rektaalse veritsuse alamskoor 0 ja endoskoopia alamskoor 0 või 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominaalselt oluline ($p < 0,001$)

d Nominaalselt oluline ($p < 0,05$)

e Ei ole statistiliselt oluline

Ustekinumabi kasulikku toimet kliinilisele ravivastusele, limaskesta paranemisele ja kliinilisele remissioonile täheldati sissejuhatava ravi ja säilitusravi puhul nii patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud tavapärane ravi, kuid mitte bioloogiline ravi, kui ka patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt üks eelnev ravi TNF-alfa antagonistiga, sh patsiendid, kes ei olnud juba algselt allunud ravile TNF-alfa antagonistiga. Kasulikku toimet täheldati ka sissejuhatava ravi patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt üks eelnev ravi TNF-alfa antagonistiga ja vedolizumabiga, kuid selle alarühma patsientide arv oli liiga väike, et teha selgeid järeldusi kasulikku toime kohta selles rühmas säilitusravi ajal.

16. nädalal ustekinumabi sissejuhatavale ravile ravivastuse saavutanud patsiendid

Uuringus UNIFI-I ustekinumabiga ravi saanud patsientidele, kes ei saavutanud ravivastust 8. nädalaks, manustati 8. nädalal subkutaanselt 90 mg ustekinumabi (36% patsientidest). Neist patsientidest saavutas 16. nädalaks kliinilise remissiooni 9% algselt soovitatava sissejuhatava annuse rühma randomiseeritustest ja kliinilise ravivastuse saavutas 58%.

Need patsiendid, kes ei olnud saavutanud kliinilist ravivastust ustekinumabi sissejuhatavale ravile UNIFI-I uuringus 8. nädalaks, kuid saavutasid ravivastuse 16. nädalaks (157 patsienti), kaasati uuringu UNIFI-M mitterandomiseeritud osasse ja jätkasid säilitusannuste manustamist iga 8 nädala järel. 44. nädalaks oli enamus neist patsientidest (62%) säilitanud ravivastuse ja 30% olid saavutanud remissiooni.

Uuringu jätkufaas

Uuringus UNIFI 44 nädalat osalenud ja selle lõpetanud patsiendid loeti sobivaks jätkama ravi uuringu jätkufaasis. Uuringu jätkufaasi sisenenud ja ustekinumabiga iga 12 või 8 nädala järel ravi saanud 400 patsiendil püsis sümptomaatiline remissioon üldjuhul 200. nädalani nii nendel patsientidel, kellel oli ebaõnnestunud tavaravi (kuid mitte bioloogiline ravi) kui ka nendel, kellel oli ebaõnnestunud bioloogiline ravi, kaasa arvatud patsiendid, kellel olid ebaõnnestunud nii TNF-vastane ravi kui ka ravi vedolizumabiga. Patsientide seas, kes said 4 aastat ravi ustekinumabiga ja keda hinnati säilitusravi 200. nädalal täieliku Mayo skoori alusel, püsisid limaskestast paranemine ja kliiniline remissioon vastavalt 74,2%-l (69/93) ja 68,3%-l (41/60).

Kuni 220 nädala jooksul jälgitud 457 patsienti (1289,9 isikuaastat) hõlmanud ohutusanalüüsis oli 44. kuni 220. nädalal täheldatud ohutusprofiil võrreldav kuni 44. nädalani täheldatuga.

Selles uuringu jätkufaasis ei tuvastatud haavandilise koliidiga patsientidel uusi ohutusprobleeme kuni 4 raviaasta jooksul.

Endoskoopiline normaliseerumine

Endoskoopiline normaliseerumine määratleti kui Mayo endoskoopiline alamskoor 0 ja seda täheldati juba uuringu UNIFI-I 8. nädalal. Uuringu UNIFI-M 44. nädalal oli selle saavutanud vastavalt 24% ja 29% patsientidest, kes said ravi ustekinumabiga iga 12 või 8 nädala järel, võrreldes 18% patsientidega platseeborühmas.

Histoloogiline ja histoendoskoopiline limaskestast paranemine

Histoloogilist paranemist (määratletud kui neutrofiilide infiltratsioon < 5% krüptidest, puuduvad krüpti destruktsioonid, erosioonid, haavandid või granulatsioonikude) hinnati UNIFI-I uuringus 8. nädalal ja UNIFI-M uuringus 44. nädalal. 8. nädalal, pärast ühekordset intravenooset sissejuhatava ravi annust, saavutas histoloogilise paranemise oluliselt suurem hulk patsiente soovitatava annustamise rühmas (36%) võrreldes platseeborühma patsientidega (22%). 44. nädalal püsis see toime histoloogilisele paranemisele oluliselt suuremal hulgal patsientidest iga 12 nädala järel (54%) ja iga 8 nädala järel (59%) ustekinumabi manustanud rühmades võrreldes platseeboga (33%).

Histoendoskoopilise limaskestast paranemise kombineeritud tulemusnäitaja määratleti kui patsiendid, kellel esines nii limaskestast paranemine kui ka histoloogiline paranemine, hinnatuna 8. nädalal uuringus UNIFI-I ja 44. nädalal uuringus UNIFI-M. Patsientidel, kellele manustati ustekinumabi soovitatavaid annuseid, esines 8. nädalal märkimisväärne histoendoskoopiline limaskestast tulemusnäitaja paranemine ustekinumabi rühmas (18%) võrreldes platseeborühmaga (9%). 44. nädalal täheldati selle toime püsimist koos histoendoskoopilise limaskestast paranemisega märkimisväärselt rohkematel patsientidel rühmades, kus manustati ustekinumabi iga 12 nädala (39%) ja iga 8 nädala järel (46%), võrreldes platseeboga (24%).

Tervise seotud elukvaliteet

Tervise seotud elukvaliteeti mõõdeti põletikulise soolehaiguse ankeedi (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), SF-36 ja EuroQoL-5D (EQ-5D) küsimustike abil.

UNIFI-I uuringu 8. nädalal esines ustekinumabi manustanud patsientidel oluliselt suurem ja kliiniliselt oluline paranemine IBDQ koguskooris, EQ-5D ja EQ-5D VAS tulemustes ning SF-36 vaimse komponendi koguskooris ja SF-36 füüsilise komponendi koguskooris võrreldes platseeboga. Need paranemised püsisid ustekinumabiga ravitud patsientidel uuringus UNIFI-M kuni 44. nädalani. IBDQ ja SF-36 abil mõõdetud tervise seotud elukvaliteedi paranemine püsis üldjuhul uuringu jätkufaasi jooksul kuni 200. nädalani.

Patsientidel, kellele manustati ustekinumabi, esines oluliselt suurem paranemine töö produktiivsuses, hinnatuna üldise töövõimetuse ja langenud aktiivsuse ulatuslikuma vähenemisena WPAI-GH küsimustiku alusel, võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Hospitaliseerimised ja haavandilise koliidiga seotud kirurgilised operatsioonid

Kuni uuringu UNIFI-I 8. nädalani oli haavandilise koliidi haigusega seotud hospitaliseerimiste osakaal ustekinumabi soovitatava annuse rühmas (1,6%, 5/322) oluliselt väiksem kui platseeborühmas (4,4%, 14/319) ning ustekinumabi soovitatava sissejuhatava annuse rühmas ei tehtud ühelegi patsiendile haavandilise koliidiga seotud kirurgilist operatsiooni, võrreldes platseeborühma patsientidega: 0,6% (2/319).

Kuni uuringu UNIFI-M 44. nädalani esines ustekinumabi kombineeritud rühmas oluliselt väiksemal arvul haavandilise koliidiga seotud hospitaliseerimisi (2,0%, 7/348) võrreldes platseeborühma patsientidega (5,7%, 10/175). Kuni 44. nädalani tehti haavandilise koliidiga seotud kirurgilisi protseduure ustekinumabi rühmas arvuliselt vähem (0,6%, 2/348) kui platseeborühmas (1,7%, 3/175).

Immunogeensus

Ravi ajal ustekinumabiga võivad tekkida ustekinumabivastased antikehad, mis enamasti on neutraliseerivad. Ustekinumabivastaste antikehade teke on seotud nii ustekinumabi suurenenud kliirensiga kui ka ustekinumabi efektiivsuse vähenemisega, välja arvatud Crohni tõvega või haavandilise koliidiga patsientidel, kellel toime vähenemist ei ole täheldatud. Puudub ilmne seos ustekinumabivastaste antikehade olemasolu ja süstekoha reaktsioonide tekke vahel.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Tervetel isikutel oli mediaanne aeg, mis kulus maksimaalse seerumikontsentratsiooni (t_{max}) saavutamiseks pärast ühekordse 90 mg annuse nahaalust manustamist, 8,5 ööpäeva. Pärast ustekinumabi ühekordse 45 mg või 90 mg nahaaluse annuse manustamist olid t_{max} -i väärtuste mediaanid psoriaasiga patsientidel sarnased tervetel vabatahtlikel täheldatutega.

Pärast ühekordset nahaalust manustamist oli ustekinumabi absoluutne biosaadavus psoriaasiga patsientidel hinnanguliselt 57,2%.

Jaotumine

Pärast ravimi ühekordset veenisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel lõppfaasi ajal jaotusruumala mediaan (V_z) vahemikus 57 kuni 83 ml/kg.

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja mediaan ($t_{1/2}$) oli psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve või haavandilise koliidiga patsientidel ligikaudu 3 nädalat, jäädes kõigi psoriaasi ja psoriaatilise artriidi uuringute lõikes vahemikku 15 kuni 32 ööpäeva. Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis olid näiv kliirens (CL/F) ja näiv jaotusruumala (V/F) psoriaasiga patsientidel vastavalt 0,465 l/ööpäevas ja 15,7 l. Sugu ustekinumabi näivat kliirensit ei mõjutanud. Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis näidati, et patsientidel, kellel tekkisid ustekinumabi suhtes antikehad, on tendents ustekinumabi suuremale kliirensile.

Lineaarsus

Ustekinumabi süsteemne ekspositsioon (C_{max} ja AUC) suurenes psoriaasiga patsientidel enam-vähem annusest sõltuvalt pärast ühekordset veenisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg või pärast ühekordset nahaalust manustamist annusevahemikus ligikaudu 24 mg kuni 240 mg.

Ühekordne annus versus mitmekordsed annused

Ustekinumabi seerumikontsentratsiooni-aja profiilid olid pärast ühekordset või mitmekordset nahaalust manustamist üldiselt ennustatavad. Psoriaasiga patsientidel saavutati ustekinumabi seerumi tasakaalukontsentratsioon 28. nädalaks pärast esialgse nahaaluse annuse manustamist nädalatel 0 ja 4, millele järgnesid annustamised iga 12 nädala järel. Tasakaalukontsentratsiooni mediaan jäi vahemikku 0,21 µg/ml kuni 0,26 µg/ml (45 mg) ja 0,47 µg/ml kuni 0,49 µg/ml (90 mg). Kui ustekinumabi manustati nahaalusi iga 12 nädala järel, ei täheldatud aja jooksul mingit seerumikontsentratsiooni kumuleerumist.

Pärast intravenoosset annust ligikaudu 6 mg/kg manustati Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidele alates 8. nädalast ustekinumabi 90 mg subkutaanseid säilitusannuseid iga 8 või 12 nädala järel. Ustekinumabi tasakaalukontsentratsioon oli saavutatud teise säilitusannuse manustamise ajaks. Crohni tõvega patsientidel jäi tasakaalukontsentratsioonide minimaalsete väärtuste mediaan vahemikku 1,97 mikrogrammi/ml kuni 2,24 mikrogrammi/ml (ustekinumabi manustamisel iga 8 nädala järel) või 0,61 mikrogrammi/ml kuni 0,76 mikrogrammi/ml (ustekinumabi manustamisel iga 12 nädala järel). Haavandilise koliidiga patsientidel jäi tasakaalukontsentratsioonide minimaalsete väärtuste mediaan vahemikku 2,69 mikrogrammi/ml kuni 3,09 mikrogrammi/ml või 0,92 mikrogrammi/ml kuni 1,19 mikrogrammi/ml 90 mg ustekinumabi manustamisel vastavalt iga 8 nädala või iga 12 nädala järel. Ustekinumabi tasakaalukontsentratsiooni minimaalne tase pärast 90 mg ustekinumabi manustamist iga 8 nädala järel seostus kõrgema kliinilise remissiooni määraga võrreldes ustekinumabi tasakaalukontsentratsiooni minimaalse tasemega pärast 90 mg manustamist iga 12 nädala järel.

Kehakaalu mõju farmakokineetikale

Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis, kasutades andmeid psoriaasiga patsientidelt, leiti, et kõige olulisem ustekinumabi kliirensi mõjutaja on kehamass. Patsientidel, kelle kehamass oli > 100 kg, oli CL/F mediaan ligikaudu 55% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehamass oli ≤ 100 kg. Patsientidel, kelle kehamass oli > 100 kg, oli V/F mediaan ligikaudu 37% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehamass oli ≤ 100 kg. Suurema kehakaaluga patsientidel (> 100 kg) oli ustekinumabi seerumikontsentratsiooni mediaan 90 mg annuse grupis võrreldav väiksema kehakaaluga (≤ 100 kg) patsientidel 45 mg annuse grupis täheldatud kontsentratsiooniga. Sarnased tulemused saadi kinnitavast populatsiooni farmakokineetilisest analüüsist, milles kasutati psoriaatilise artriidiga patsientide andmeid.

Annustamisintervallide kohandamine

Põhinedes Crohni tõve ja haavandilise koliidiga patsientidelt kogutud andmetel ja populatsiooni FK analüüsil, esinesid randomiseeritud isikutel, kellel kadus ravivastus, ajateljel ustekinumabi väiksemad kontsentratsioonid võrreldes patsientidega, kellel ravivastus ei kadunud. Crohni tõve korral seostus annuse kohandamine 90 mg-lt iga 12 nädala järel 90 mg-ni iga 8 nädala järel ustekinumabi minimaalsete kontsentratsioonide suurenemisega seerumis ning kaasneva efektiivsuse suurenemisega. Haavandilise koliidi puhul näidati populatsiooni farmakokineetika põhise simulatsiooniga, et kohandades annust 90 mg-lt iga 12 nädala järel 90 mg-ni iga 8 nädala järel, võib tulemusena oodata ustekinumabi tasakaaluseisundi minimaalsete kontsentratsioonide 3-kordset suurenemist. Lisaks sellele näitavad kliinilise uuringu andmed haavandilise koliidiga patsientidelt, et on tõendatud ekspositsiooni-ravivastuse positiivne seos minimaalsete kontsentratsioonide ja kliinilise remissiooni ning limaskesta paranemise vahel.

Patsientide erirühmad

Puuduvad farmakokineetilised andmed neeru- või maksafunktsiooni kahjustusega patsientide kohta. Eakatel patsientidel ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Ustekinumabi farmakokineetika oli psoriaasiga ja haavandilise koliidiga Aasia ja mitte-Aasia päritoluga patsientidel üldiselt võrreldav.

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel mõjutasid kehakaal, albumiini tase seerumis, sugu ja ustekinumabivastaste antikehade staatus, kusjuures

kehakaal oli peamiseks jaotusruumala mõjutanud kaasmuutujaks. Lisaks sellele mõjutasid Crohni tõve puhul kliirensi erinevusi C-reaktiivne valk, TNF antagonistravi ebaõnnestumise staatus ja rass (Aasia ja mitte-Aasia päritolu). Nende kaasmuutujate mõju vastavatele FK parameetritele oli $\pm 20\%$ piires tüüpilistest või referentsväärtustest, seega ei ole nende kaasmuutujate puhul annuse kohandamine õigustatud. Immunomodulaatorite samaaegne kasutamine ei mõjutanud oluliselt ustekinumabi jaotumist.

Populatsioonipõhises farmakokineetika analüüsis ei leitud tõendeid selle kohta, et tubaka või alkoholi tarvitamine ustekinumabi farmakokineetikat mõjutaks.

Seerumi ustekinumabi kontsentratsioonid 6...17-aastastel psoriaasiga lastel, keda raviti kehakaalul põhineva soovitatud annusega, olid üldiselt võrreldavad täiskasvanute annusega ravitud täiskasvanute omadega, samas kui seerumi ustekinumabi kontsentratsioonid psoriaasiga 12...17-aastastel lastel (CADMUS), keda raviti kehakaalul põhineva poole soovitatud annusega, olid üldiselt väiksemad kui täiskasvanutel.

CYP450 ensüümide regulatsioon

Inimese maksarakkudega läbi viidud *in vitro* uuringus hinnati IL-12 ja IL-23 toimeid CYP450 ensüümide regulatsioonile. Uuringu tulemustest selgus, et IL-12 ja/või IL-23 (kontsentratsioonis 10 ng/ml) ei mõjutanud inimese CYP450 ensüümide (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 või 3A4, vt lõik 4.5) aktiivsust.

Et hinnata ustekinumabi mõju tsütokroom P450 ensüümide aktiivsusele pärast sissejuhatava annuse ja säilitusannuste manustamist aktiivse Crohni tõvega patsientidele ($n = 18$), viidi läbi I faasi avatud ravimikoostoiuuring (uuring CNTO1275CRD1003). Crohni tõvega patsientidele samaaegselt manustatud ustekinumabi heaks kiidetud soovitatavate annuste puhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi erinevusi kofeiini (CYP1A2 substraat), varfariini (CYP2C9 substraat), omeprasooli (CYP2C19 substraat), dekstrometorfaani (CYP2D6 substraat) ega midasolaami (CYP3A substraat) kontsentratsioonides (vt lõik 4.5).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, reproduktiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele (nt organtoksilisust). *Cynomolgus*-ahvidel läbiviidud arengu ja reproduktioonitoksilisuse uuringutes mingeid toimeid isaste viljakusele, sünnidefekte ega arengutoksilisust ei täheldatud. Kui analoogset antikeha IL-12/23 suhtes kasutati hiirtel, ei täheldatud toimeid emaste viljakusnäitajatele.

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid ligikaudu kuni 45 korda suuremad kui kõige suuremad annused, mida manustatakse psoriaasiga patsientidele ja need andsid ahvidel maksimaalse plasmakontsentratsiooni, mis oli rohkem kui 100 korda suurem inimestel täheldatust.

Kartsinogeensuse uuringuid ustekinumabil läbi ei viidud, kuna puuduvad sobivad mudelid antikeha jaoks, millel on ristuv reaktiivsus näriliste IL-12/23 p40-ga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat
Polüsorbaat 80 (E 433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis
24 kuud

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis
24 kuud

Üksikuid süstleid võib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) maksimaalselt ühe kuni 1-kuulise perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja. Selle ajavahemiku lõpus tohib ravimi külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 1-kuulise toatemperatuuril hoidmise jooksul, või kõlblikkusaja möödumisel, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Vajadusel võib üksikuid süstleid hoida toatemperatuuril, kuni 30 °C (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis

0,5 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest nõel ja kummit sisaldav nõelakate ning bromobutüülkummist kolbkork. Süstlile on paigaldatud passiivne turvakaitse.

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis

1 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest nõel ja kummit sisaldav nõelakate ning bromobutüülkummist kolbkork. Süstlile on paigaldatud passiivne turvakaitse.

Eksunbi on saadaval pakendites, milles on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust Eksunbi süstlis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne nahaalust manustamist osakeste ja värvuse muutuse suhtes visuaalselt hinnata. Lahus on selge, värvitu kuni helekollane ning võib sisaldada mõningaid väikesi poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Selline välimus ei ole valgulahuste puhul ebaharilik. Ravimit ei tohi kasutada, kui lahus on teistsugust värvi või hägune või kui lahuses leidub muid osakesi. Enne manustamist tuleb Eksunbil lasta soojeneda kuni toatemperatuurini (ligikaudu pool tundi). Detailne kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

Eksunbi ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi süstlisse jäänud kasutamata ravimit kasutada. Eksunbi tarnitakse steriilses ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Süstlit ei tohi uuesti kasutada. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis
EU/1/24/1858/001

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis
EU/1/24/1858/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: PP. kuu AAAA

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

Ravimil on müügiluba lõppenud

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt lüüdi kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP (130 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eksunbi 130 mg infusioonilahuse kontsentraat
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, metioniin, naatriumedetaat, polüsorbaat 80 (E 433), süstevesi.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentraat
130 mg/26 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Intravenoosne pärast lahjendamist.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1858/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

TEKST VIAALI ETIKETIL (130 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Eksunbi 130 mg infusioonikonsentraat
ustekinumabum

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosne pärast lahjendamist.
Mitte loksutada.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕLÜHIKUTE JÄRGI

130 mg/26 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST SÜSTLI PAPPKARBIL (45 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eksunbi 45 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos, süstevesi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
45 mg/0,5 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Märkige külmkapist väljavõtmise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida ühekordselt toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 1 kuu jooksul; mitte ületada kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinud JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1858/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eksunbi 45 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

TEKST SÜSTLI ETIKETIL (45 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Eksunbi 45 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

45 mg/0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**TEKST SÜSTLI PAPPKARBIL (90 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Eksunbi 90 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos, süstevesi. Lisainformatsiooni vt pakendi infolehtelt.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
90 mg/1 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP
Märkige külmkapist väljavõtmise kuupäev

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.

Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

Võib hoida ühekordselt toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 1 kuu jooksul; mitte ületada kõlblikkusaega.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Holland

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1858/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Eksunbi 90 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-VÖÖTKOOD

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC

SN

NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

TEKST SÜSTLI ETIKETIL (90 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Eksunbi 90 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

90 mg/1 ml

6. MUU

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eksunbi, 130 mg infusioonilahuse kontsentraat ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on ravimit saavale isikule.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist
3. Kuidas Eksunbit manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eksunbit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Eksunbi

Eksunbi sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

Eksunbi kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks Eksunbit kasutatakse

Eksunbit kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske haavandiline koliit – täiskasvanutel.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus. Kui teil on haavandiline koliit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist

Eksunbit ei tohi kasutada

- **kui olete ustekinumabi** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**.
- **kui teil on aktiivne infektsioon**, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, palun rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Eksunbi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne ravi. Rääkige enne ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloos testi, enne kui teile manustatakse Eksunbit. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Eksunbi võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate Eksunbi kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Õelge enne Eksunbi kasutamist oma arstile:

- **kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabi suhtes**. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel;
- **kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu ustekinumab nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada;
- **kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena)** – vähirisk võib olla suurem;
- **kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon või kui teil on ebanormaalseid nahamulgustusi (fistulid)**;
- **kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi** kas seoses psoriaasiga või tervel nahal;
- **kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist ustekinumabiga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust;
- **kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks** – ei ole teada, kas ustekinumab võib neid allergiaid mõjutada;
- **kui te olete 65-aastane või vanem** – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on ravi ajal ustekinumabiga tekkinud luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulde. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

Ustekinumabi ei soovitata kasutada Crohni tõvega või haavandilise koliidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Eksunbi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid,
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Eksunbi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Eksunbit raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus ustekinumabi kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida ustekinumabi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate ravi ajal ustekinumabiga ja 15 nädalat pärast ustekinumabiga ravimise lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate ustekinumabi. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ustekinumabil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Eksunbi sisaldab naatriumi

Eksunbi sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid enne teile manustamist segatakse Eksunbi naatriumi sisaldava lahusega. Rääkige oma arstile, kui te olete piiratud soolasisaldusega dieedil.

Eksunbi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 10,4 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes viaalis (30 ml), mis vastab 10,4 mg/26 ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Eksunbit manustatakse

Eksunbi on mõeldud kasutamiseks Crohni tõve või haavandilise koliidi diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all.

Eksunbi 130 mg infusioonilahuse kontsentrati manustab arst teile vähemalt ühetunnise kestusega tilkinfusioonina käeveeni (intravenoosne infusioon). Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju Eksunbit manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Eksunbit te peate saama ja kui kaua peab ravi kestma.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

- Arst arvutab teie kehakaalu järgi välja teile soovitatava intravenoosse infusiooni annuse.

Teie kehakaal	Annus
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Pärast intravenooset algannust manustatakse teile järgmine Eksunbi annus 90 mg nahaaluse süstena (subkutaanne süste) 8 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel.

Kuidas Eksunbit manustatakse

- Eksunbi esimese annuse Crohni tõve või haavandilise koliidi raviks manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni (intravenoosne infusioon).

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas Eksunbit teile manustatakse.

Kui te unustate Eksunbit kasutada

Kui te unustate või ei saa minna arsti juurde ravimiannuse manustamiseks, pöörduge oma arsti poole, et kokku leppida uus aeg.

Kui te lõpetate Eksunbi kasutamise

Ustekinumabi kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) esineb ustekinumabi kasutaval inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Infusiooniga seotud reaktsioonid – kui te saate ravi Crohni tõve või haavandilise koliidi tõttu, manustatakse ustekinumabi esimene annus tilgutiga veeni (intravenoosne infusioon). Mõnedel patsientidel on tekkinud infusiooni ajal tõsised allergilised reaktsioonid.

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha, hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam Eksunbit kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ning külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt esineb nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Ustekinumab võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisteks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate ustekinumabi kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; köha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, vöötohatist või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Öelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi ustekinumabi kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Öelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapiindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste nii erütrodermilise psoriaasi kui eksfoliatiivse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Oksendamine
- Väsimustunne
- Pearingluse tunne
- Peavalu
- Kihelus (pruuritus)
- Selja-, lihas- või liigesevalu
- Kurguvalu
- Punetus ja valu süstekohal
- Ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- Hammaste infektsioonid

- Tupe pärmseeneinfektsioon
- Depressioon
- Ninakinnisus
- Veritsus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal
- Nõrkustunne
- Silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv
- Muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas)
- Naha koorumine
- Akne

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- Naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliatiivne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas)
- Väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid)
- Nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapiinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eksunbit säilitada

- Eksunbi 130 mg infusioonilahuse kontsentrati manustatakse haiglas või kliinikus ning patsiendil ei ole tarvis seda säilitada ega käsitleda.
- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Ärge loksutage Eksunbi viaale. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud;
- kui sulgur on katki.

Eksunbi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali ja süstlasse jäänud lahjendatud infusioonilahus või kasutamata ravim tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eksunbi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.
- Abiained on histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, metioniin, naatriumedetaat, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu

Eksunbi on selge, värvitu kuni helekollane infusioonilahuse kontsentraat. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 30 ml viaal. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml infusioonilahuse kontsentraadis.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Nederland

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

Eesti

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

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

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

Infoleht on viimati uuendatud <KK.AAAA>

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele;

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Juhised lahjendamiseks:

Eksunbi infusioonilahuse kontsentradi lahjendamine ja ettevalmistamine peab toimuma aseptika reegleid järgides tervishoiutöötaja poolt.

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik Eksunbi viaalide arv (vt lõik 3, tabel 1). Üks 26 ml Eksunbi viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatava Eksunbi kogusele (iga vajamineva Eksunbi viaali kohta tuleb infusioonikotist eemaldada 26 ml naatriumkloriidi lahust, st kui kasutatakse 2 viaali, tuleb eemaldada 52 ml, 3 viaali kasutamisel 78 ml ja 4 viaali kasutamisel 104 ml). Teine võimalus on kasutada 0,45% naatriumkloriidi süstelahuse 250 ml infusioonikotti.
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml Eksunbit ning lisage ravim 250 ml infusioonikotti. Infusioonikoti lõplik maht peab olema 250 ml. Segage ettevaatlikult.
4. Enne manustamist kontrollige lahjendatud lahust visuaalselt. Ärge kasutage ravimit, kui selles on läbipaistmatuid osakesi või võõrkehaseid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 72 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest. Vajaduse korral võib lahjendatud infusioonilahust hoida temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 1 kuu ja pärast külmkapist väljavõtmist toatemperatuuril (kuni 30 °C) veel 72 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg).
6. Kasutage üksnes sissehitatud steriilse mittepürogeense madala valgusiduvusega filtriga (poori suurus 0,2 mikromeetrit) infusioonisüsteemi.

7. Iga viaal on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Säilitamine

Lahjendatud infusioonilahust tohib hoida toatemperatuuril (kuni 30 °C) kuni 72 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg). Vajadusel tohib lahjendatud infusioonilahust säilitada temperatuuril 2 °C kuni 8 °C kuni 1 kuu ja pärast külmpakist väljavõtmist toatemperatuuril (kuni 30 °C) veel 72 tundi (sh infusiooniks kuluv aeg). Mitte lasta külmuda.

Ravimil on müügiluba lõppenud

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eksunbi, 45 mg süstelahus süstlis ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab Eksunbit lapsele, lugege seda teavet hoolikalt.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist
3. Kuidas Eksunbit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eksunbit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Eksunbi

Eksunbi sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

Eksunbi kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosupressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks Eksunbit kasutatakse

Eksunbit kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske haavandiline koliit – täiskasvanutel.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mis põhjustab naha ja küünte põletikku. Eksunbi vähendab põletikku ja teisi haigusnähte.

Eksunbit kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

Eksunbit kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes ei talu fototeraapiat või teisi süsteemseid raviviise, või nendel, kellel need raviviisid ei toimi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile enne teisi ravimeid. Kui teil ei teki piisavat ravivastust nendele ravimitele, võidakse teile anda Eksunbit, et:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid;
- parandada teie füüsilist funktsiooni;
- pärssida kahjustusi teie liigestele.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus. Kui teil on haavandiline koliit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist

Eksunbit ei tohi kasutada

- **kui olete ustekinumabi** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**.
- **kui teil on aktiivne infektsioon**, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, palun rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Eksunbi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne iga ravi. Rääkige enne iga ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloositesti, enne kui teile manustatakse Eksunbit. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Eksunbi võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate Eksunbi kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Öelge enne Eksunbi kasutamist oma arstile:

- **kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabi suhtes**. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel;
- **kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu ustekinumab nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada;
- **kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena)** – vähirisk võib olla suurem;
- **kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon**;
- **kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi** kas seoses psoriaasiga või tervel nahal;
- **kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist ustekinumabiga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust;

- **kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks** – ei ole teada, kas ustekinumab võib neid allergiaid mõjutada;
- **kui te olete 65-aastane või vanem** – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on esinenud ravi ajal ustekinumabiga luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulte. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

Ustekinumabi ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel ning psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega või haavandilise koliidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Eksunbi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Eksunbi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Eksunbit raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus ustekinumabi kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida ustekinumabi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate ravi ajal ustekinumabiga ja 15 nädalat pärast ustekinumabiga ravimise lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Eksunbi võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate ustekinumabi. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eksunbil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Eksunbi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis (1 ml), mis vastab 0,02 mg/0,5 ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Eksunbit kasutada

Eksunbi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Eksunbiga.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju Eksunbit manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Eksunbit te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg Eksunbit. Patsientidel, kes kaaluvad rohkem kui 100 kg, võib 45 mg annuse asemel alustada ravi 90 mg annusega.
- Järgmine annus manustatakse 4 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel. Järgnevad annused on tavaliselt sama suured nagu algannus.

Crohni tõbi või haavandiline koliit

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu Eksunbi esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine Eksunbi annus 90 mg ning seejärel jätkatakse annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet Eksunbi 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Eksunbi ei ole näidustatud naastulise psoriaasi raviks lastele, kes kaaluvad vähem kui 60 kg, sest Eksunbi on saadaval ainult 45 mg ja 90 mg sisaldavates süstlites subkutaanseks süstimiseks. Seega ei ole võimalik Eksunbit manustada patsientidele, kes vajavad väiksemat annust kui 45 mg täisannus. Kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teist ustekinumabi sisaldavat ravimpreparaati, 45 mg süstelahust viaalis, mis võimaldab kehakaalupõhist annustamist.
- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas Eksunbi koguse, mille peate süstima, et saada õige annus. Õige annus sõltub teie kehakaalust annuse manustamise hetkel.
- Kui te kaalute 60...100 kg, on soovitatav annus 45 mg Eksunbit.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg Eksunbit.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Kuidas Eksunbit manustatakse

- Eksunbit manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Eksunbit süstida arst või õde.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Eksunbit ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse, kuidas Eksunbit ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Eksunbi süstimise kohta.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

Kui te kasutate Eksunbit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Eksunbit rohkem, kui ette nähtud, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi juhul kui see on tühi.

Kui te unustate Eksunbit kasutada

Kui te unustate annuse manustamata, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Eksunbi kasutamise

Ustekinumabi kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksiat) esineb ustekinumabi kasutavatel inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha, hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam Eksunbit kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ja külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Ustekinumab võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisemaks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatud aju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate ustekinumabi kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; kõha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, võõrkehade või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Öelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi ustekinumabi kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Öelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapiindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste nii erütrodermilise psoriaasi kui eksfoliatiivse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Oksendamine
- Väsimustunne
- Pearingluse tunne
- Peavalu
- Kihelus (pruuritus)
- Selja-, lihas- või liigesevalu
- Kurguvalu
- Punetus ja valu süstekohal
- Ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- Hammaste infektsioonid
- Tupe põrmseeneinfektsioon
- Depressioon
- Ninakinnisus
- Veritsus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal
- Nõrkustunne
- Silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv.
- Muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas)
- Naha koorumine
- Akne

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- Naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliatiivne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas)

- Väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid)
- Nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eksunbit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid Eksunbi süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 1-kuulise perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja. Selle ajavahemiku lõpus tohib ravimi külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 1-kuulise toatemperatuuril hoidmise jooksul, või kõlblikkusaja möödumisel, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage Eksunbi süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud.

Eksunbi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlisse jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eksunbi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.
- Abiained on histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu

Eksunbi on selge, värvitu kuni helekollane süstelahus. Lahus võib sisaldada mõningaid väikesi poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml süstelahuses.

Müügiloo hoidja ja tootja

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Jālgitavus:

Bioloogiliste ravimpreparaatide jālgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

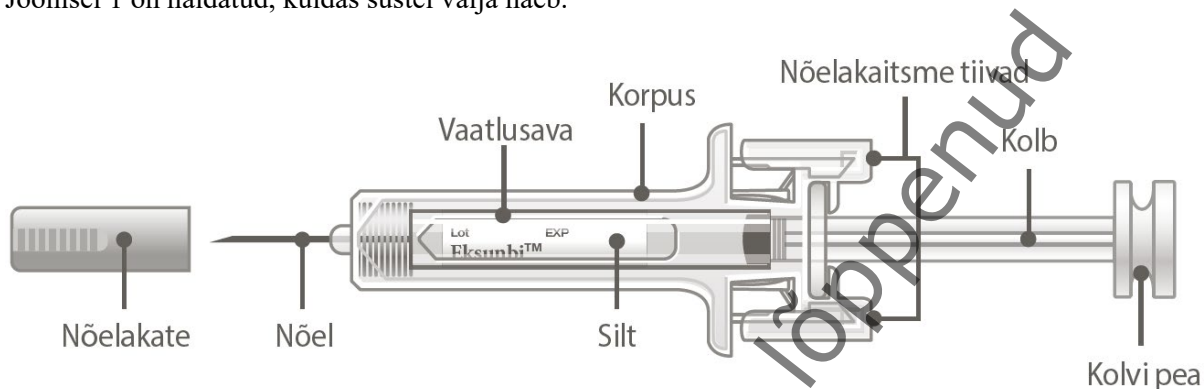
Ravimil on müügiluba lõppenud

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite Eksunbit ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas Eksunbit süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

- Ärge segage Eksunbit ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage Eksunbit süstleid. Tugev loksutamine võib ravimit kahjustada. Ärge kasutage ravimit, kui seda on tugevalt loksutatud.

Joonisel 1 on näidatud, kuidas süstel välja näeb.



Joonis 1

1. Kontrollige süstlite arvu ja valmistage ette vahendid.

Süstli ettevalmistamine kasutamiseks

- Võtke süstel (süstlid) külmkapist välja. Laske süstlil pärast karbist välja võtmist seista ligikaudu pool tundi. Sellega jõuab vedelik süstimiseks sobiva temperatuurini (toatemperatuur). Ärge soojendage süstlit ühelgi teisel viisil (nt mikrolaineahjus ega kuumas vees). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstli nõelakatet.
- Hoidke süstlit süstli korpusest nii, et nõelakattega kaetud nõel on suunatud ülespoole.
- Ärge hoidke kinni kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiibadest või nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolvi tagasi.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet, kuni on juhendatud seda teha.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

- kas süstlite arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 45 mg, võtate ühe 45 mg Eksunbit süstli.
 - kui teie annus on 90 mg, võtate kaks 45 mg Eksunbit süstlit ning peate tegema endale kaks süstet. Valige nendeks süsteteks kaks erinevat kohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide) ja tehke süsted kohe üksteise järel.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas süstel ei ole kahjustatud;
- kas lahus süstlis on selge ja värvitu kuni helekollane;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt muutunud ega hägune ega sisalda võõrosakesi;
- kas lahus süstlis ei ole külmunud.

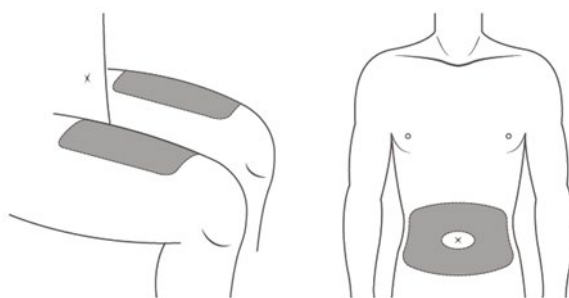
Koguge kõik vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale pinnale. See hõlmab antiseptilisi lapikesi, vatipalli või marlit ning teravate esemete konteinerit.

2. Valige välja ja valmistage ette süstekoht.

Valige välja süstekoht (vt joonis 2).

- Eksunbit manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt).
- Headeks süstekohtadeks on reie ülaosa ja kõhupiirkond, mis jääb nabast vähemalt 5 cm kaugusele.
- Võimalusel ärge kasutage nahapiirkondi, kus esineb psoriaasinähte.

- Kui keegi aitab teil süstida, võib ta süstekohaks valida õlavarre.



* Halliga on tähistatud soovitatavad süstekohad.

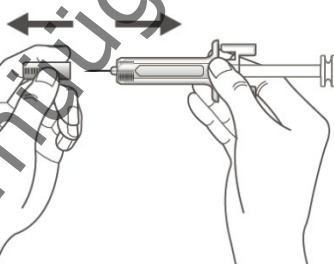
Joonis 2

Valmistage süstekoht ette

- Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- **Ärge** puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.
- **Ärge** lehvitage ega puhuge puhastatud piirkonnale.

3. Eemaldage nõelakate (vt joonis 3).

- Nõelakatet **ei** tohi eemaldada enne, kui olete valmis annust süstima.
- Võtke süstel, hoidke süstla korpust ühe käega.
- Tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Samal ajal hoiduge kolvi puudutamisest.



Joonis 3

- Te võite märgata õhumulli süstlis või vedeliku tilka nõela otsas. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- Ärge puudutage nõela ega laske nõelal mingi pinna vastu puutuda.
- Ärge kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud, ilma et nõelakate oleks olnud oma kohal. Kui see juhtub, pöörduge palun oma arsti või apteekri poole.
- Süstige annus kohe pärast nõelakatte eemaldamist.

4. Süstige annus.

- Hoidke süstlit ühe käega keskmise ja nimetissõrme vahel ning asetage põial kolvi pea otsale; kasutades teist kätt, võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele. Ärge pigistage seda liiga tugevalt.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ühekordse ja kiire liigutusega suruge nõel läbi naha nii kaugele kui võimalik (vt joonis 4).



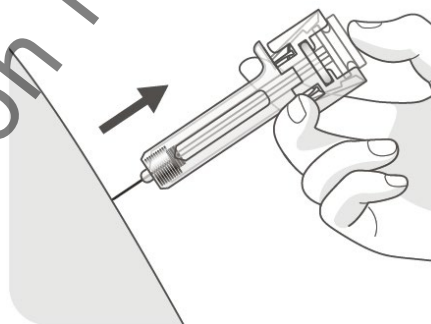
Joonis 4

- Süstige kogu ravim, surudes kolbi alla, kuni kolvi pea on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 5).



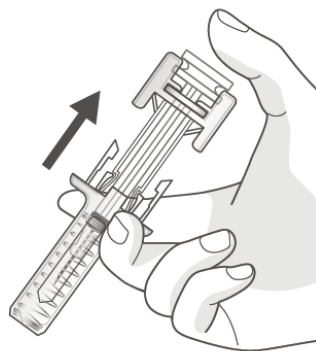
Joonis 5

- Kui kolb on lükatud nii kaugelt kui võimalik, jätkake surumist kolvi peale, tõmmake nõel välja ja laske nahast lahti (vt joonis 6).



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt põial kolvi pealt, et tühi süstal saaks liikuda üles, kuni nõel on täielikult kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 7.



Joonis 7

5. Pärast süstet

- Suruge antiseptiline lapike pärast süstimist süstekohale ja hoidke seda seal paari sekundi jooksul.
- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Võite suruda vatipalli või marli süstekohale ja hoida seda seal 10 sekundit.
- Ärge hõõruge nahka süstekohas. Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.

6. Hävitamine

- Kasutatud süstlad tuleb panna torkekindlasse mahutisse, nt teravate esemete konteinerisse (vt joonis 8). Enda ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstalt korduvalt. Teravad esemed tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.
- Antiseptilised lapikesed ja teised vahendid võib visata olmeprügi hulka.



Joonis 8

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Eksunbi, 90 mg süstelahus süstlis ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

See infoleht on ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab Eksunbit lapsle, lugege seda teavet hoolikalt.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist
3. Kuidas Eksunbit kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Eksunbit säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Eksunbi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Eksunbi

Eksunbi sisaldab toimeainena ustekinumabi, mis on monoklonaalne antikeha. Monoklonaalsed antikehad on valgud, mis tunnevad teatud valgud organismis ära ja seonduvad spetsiifiliselt nendega.

Eksunbi kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse immunosuppressantideks. Nende ravimite toime nõrgestab teatud osa immuunsüsteemist.

Milleks Eksunbit kasutatakse

Eksunbit kasutatakse täiskasvanutel järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel,
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske Crohni tõbi – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raske haavandiline koliit – täiskasvanutel.

Naastuline psoriaas

Naastuline psoriaas on nahahaigus, mis põhjustab naha ja küünte põletikku. Eksunbi vähendab põletikku ja teisi haigusnähte.

Eksunbit kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

Eksunbit kasutatakse mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6-aastastel ja vanematel lastel ja noorukitel, kes ei talu fototeraapiat või teisi süsteemseid raviviise, või nendel, kellel need raviviisid ei toimi.

Psoriaatiline artriit

Psoriaatiline artriit on liigeste põletikuline haigus, millega tavaliselt kaasneb psoriaas. Kui teil on aktiivne psoriaatiline artriit, antakse teile enne teisi ravimeid. Kui teil ei teki piisavat ravivastust nendele ravimitele, võidakse teile anda Eksunbit, et:

- vähendada teie haiguse nähte ja sümptomeid;
- parandada teie füüsilist funktsiooni;
- pärssida kahjustusi teie liigestele.

Crohni tõbi

Crohni tõbi on põletikuline soolehaigus. Kui teil on Crohni tõbi, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

Haavandiline koliit

Haavandiline koliit on põletikuline soolehaigus. Kui teil on haavandiline koliit, siis antakse teile kõigepealt teisi ravimeid. Kui teie haigus ei allu piisavalt ravile või kui te ei talu neid ravimeid, siis manustatakse teile Eksunbit, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Eksunbi kasutamist

Eksunbit ei tohi kasutada

- **kui olete ustekinumabi** või selle ravimi mis tahes koostisosa (loetletud lõigus 6) **suhtes allergiline**.
- **kui teil on aktiivne infektsioon**, mis on teie arsti arvates oluline.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, palun rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Eksunbi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst hindab, kui terve te olete enne iga ravi. Rääkige enne iga ravi oma arstile kindlasti kõigist haigustest, mis teil on. Samuti rääkige oma arstile, kui te olete hiljuti viibinud kellegagi koos, kellel võib olla tuberkuloos. Teie arst vaatab teid läbi ja teeb tuberkuloos testi, enne kui teile manustatakse Eksunbit. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

Eksunbi võib põhjustada tõsiseid kõrvaltoimeid, sh allergilisi reaktsioone ja infektsioone. Te peate Eksunbi kasutamise ajal olema tähelepanelik teatud haigusnähtude suhtes. Nende kõrvaltoimete täielikku nimekirja vaadake peatükist „Riskid kõrvaltoimed“, lõigus 4.

Öelge enne Eksunbi kasutamist oma arstile:

- **kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabi suhtes**. Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel;
- **kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu ustekinumab nõrgestavad teatud osa immuunsüsteemist. See võib kasvaja tekkeohtu suurendada;
- **kui te olete saanud psoriaasi raviks teisi bioloogilisi ravimeid (bioloogilisest algmaterjalist valmistatud ravim, mida tavaliselt manustatakse süstena)** – vähirisk võib olla suurem;
- **kui teil on või on hiljuti olnud infektsioon**;
- **kui teil on mis tahes uusi või muutuvaid nahakahjustusi** kas seoses psoriaasiga või tervel nahal;
- **kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravimite samaaegset kasutamist ustekinumabiga ei ole uuritud. Samas on võimalik, et see võib suurendada nõrgema immuunsüsteemiga seostatavate haiguste esinemissagedust;

- **kui te saate või olete kunagi saanud süste allergiate raviks** – ei ole teada, kas ustekinumab võib neid allergiaid mõjutada;
- **kui te olete 65-aastane või vanem** – teil võib suurema tõenäosusega infektsioone esineda.

Kui te ei ole kindel, kas midagi ülaltoodust kehtib teie kohta, rääkige sellest enne Eksunbi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Mõnedel patsientidel on esinenud ravi ajal ustekinumabiga luupusesarnaseid reaktsioone, sh nahaluupus või luupusesarnane sündroom. Rääkige kohe oma arstiga, kui teil tekib nahapiirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, punane nahapinnast kõrgem ketendav lööve, millel võib mõnikord olla tumedam äär, või lööve koos liigesevaluga.

Südameinfarkt ja insuldid

Ühes uuringus psoriaasiga patsientidel, kes said ravi ustekinumabiga, täheldati südameinfarkte ja insulde. Teie arst kontrollib regulaarselt teie südamehaiguse ja insuldi riskitegureid, et tagada nende õige ravi. Pöörduge kohe abi saamiseks arsti poole, kui teil tekib valu rinnus, nõrkus või ebanormaalne tunne ühel kehapoolel, ühe näo poole allavajumine, kõne- või nägemishäired.

Lapsed ja noorukid

Ustekinumabi ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel ning psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega või haavandilise koliidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Eksunbi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Eksunbi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Eksunbit raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, siis ei ole teie lapsele soovitatav manustada elusvaktsiine esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.

Rasedus ja imetamine

- Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.
- Üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud lastel ei ole täheldatud suurenenud riski sünnidefektide tekkeks, kuid kogemus ustekinumabi kasutamisest raseduse ajal on piiratud. Seetõttu on parem vältida ustekinumabi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate ravi ajal ustekinumabiga ja 15 nädalat pärast ustekinumabiga ravimise lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Eksunbi võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstile ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine. Elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks) ei ole soovitatav manustada teie lapsele esimesel kaheteistkümnel kuul pärast sündi, kui te saite raseduse ajal ravi Eksunbiga, välja arvatud juhul kui teie lapse arst soovib teisiti.
- Ustekinumab võib erituda väga väikestes kogustes rinnapiima. Rääkige oma arstiga, kui te toidate last rinnapiimaga või plaanite last rinnapiimaga toita. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te toidate last rinnapiimaga või kasutate ustekinumabi. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ustekinumabil ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Eksunbi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 (E433) ühes süstlis (1 ml), mis vastab 0,04 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Eksunbit kasutada

Eksunbi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Eksunbiga.

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arstiga. Rääkige oma arstiga, millal te peate oma süsteid saama ja kordusvisiitidele tulema.

Kui palju Eksunbit manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Eksunbit te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg Eksunbit. Patsientidel, kes kaaluvad rohkem kui 100 kg, võib 45 mg annuse asemel alustada ravi 90 mg annusega.
- Järgmine annus manustatakse 4 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel. Järgnevad annused on tavaliselt sama suured nagu algannus.

Crohni tõbi või haavandiline koliit

- Ravi ajal manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni kaudu Eksunbi esimese annuse, mis on ligikaudu 6 mg/kg (intravenoosne infusioon). 8 nädalat pärast algannust manustatakse teile nahaaluse süstena (subkutaanselt) järgmine Eksunbi annus 90 mg ning seejärel jätkatakse annuste manustamist iga 12 nädala järel.
- Mõnedel patsientidel manustatakse pärast esimest nahaalust süstet Eksunbi 90 mg annuseid iga 8 nädala järel. Teie arst otsustab, millal peate saama järgmise annuse.

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Eksunbi ei ole näidustatud naastulise psoriaasi raviks lastele, kes kaaluvad vähem kui 60 kg, sest Eksunbi on saadaval ainult 45 mg ja 90 mg sisaldavates süstlites subkutaanseks süstimiseks. Seega kui vajatakse muud annust, tuleb kasutada teisi ustekinumabi sisaldavaid ravimpreparaate, mis võimaldavad manustada teistsuguseid annuseid.
- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas Eksunbi koguse, mille peate süstima, et saada õige annus. Õige annus sõltub teie kehakaalust annuse manustamise hetkel.
- Kui te kaalute 60...100 kg, on soovitatav annus 45 mg Eksunbit.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg Eksunbit.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala tagant.

Kuidas Eksunbit manustatakse

- Eksunbit manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Alguses võib Eksunbit süstida arst või õde.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Eksunbit ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse, kuidas Eksunbit ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Eksunbi süstimise kohta.

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

Kui te kasutate Eksunbit rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Eksunbit rohkem, kui ette nähtud, rääkige sellest kohe oma arstile või apteekrile. Võtke endaga alati kaasa ravimi välispakend, isegi juhul kui see on tühi.

Kui te unustate Eksunbit kasutada

Kui te unustate annuse manustamata, rääkige sellest oma arstile või apteekrile. Ärge manustage kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral manustamata.

Kui te lõpetate Eksunbi kasutamise

Ustekinumabi kasutamise lõpetamine ei ole ohtlik. Samas võivad ravi katkestamisel sümptomid tagasi tulla.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

Mõnedel patsientidel võivad tekkida tõsised kõrvaltoimed, mis võivad vajada kohest ravi.

Allergilised reaktsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti või kiirabi poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Tõsiseid allergilisi reaktsioone (anafülaksia) esineb ustekinumabi kasutavatel inimestel harva (võib tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st). Nähtude hulka kuuluvad:
 - hingamis- või neelamisraskused;
 - madal vererõhk, mis võib põhjustada pearinglust või uimasust;
 - näo, huulte, suu või kõri turse.
- Allergilise reaktsiooni sagedaste nähtude hulka kuuluvad nahalööve ja nõgestõbi (need võivad tekkida kuni 1 inimesel 100-st).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saavatel patsientidel teatatud allergilistest kopsureaktsioonidest ja kopsupõletikust. Kui teil tekivad sellised sümptomid, nagu köha, hingeldus ja palavik, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil tekib tõsine allergiline reaktsioon, võib teie arst otsustada, et te ei tohi enam Eksunbit kasutada.

Infektsioonid võivad vajada kohest ravi. Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda järgnevatest nähtudest.

- Esineb sageli nina- ja kurgupiirkonna infektsioone ja külmetusnähte (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Aeg-ajalt esineb rindkereinfektsioone (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Aeg-ajalt nahaaluskoe põletikku (tselluliit) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Esineb aeg-ajalt vöötohatist (teatud valulik villiline lööve) (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Ustekinumab võib nõrgendada teie vastupanuvõimet infektsioonidele. Mõned infektsioonid võivad muutuda tõsisemaks ja nende hulka võivad kuuluda viiruste, seente, bakterite (sh tuberkuloos) või parasiitide poolt põhjustatud infektsioonid, sh infektsioonid, mis tekivad peamiselt nõrgenenud immuunsüsteemiga inimestel (oportunistlikud infektsioonid). Ustekinumabiga ravi saavatel patsientidel on teatatud aju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate ustekinumabi kasutamise ajal infektsiooni nähtude suhtes tähelepanelik olema. Nende hulka kuuluvad:

- palavik, gripitaolised sümptomid, öine higistamine, kehakaalu vähenemine;
- väsimus- või hingeldustunne; kõha, mis ei taandu;
- soe, punetav ja valulik nahk või valulik nahalööve koos villidega;
- kõrvetustunne urineerimisel;
- kõhulahtisus;
- nägemishäired või nägemiskadu;
- peavalu, kaelakangestus, valgustundlikkus, iiveldus või segasus.

Pöörduge kohe oma arsti poole, kui te märkate mõnda infektsiooninähtu. Need võivad olla selliste infektsioonide nähud, nagu rindkereinfektsioonid, nahainfektsioonid, vöötohatis või oportunistlikud infektsioonid, millel võivad olla tõsised tüsistused. Öelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi ustekinumabi kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Öelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapiindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste nii erütrodermilise psoriaasi kui eksfoliatiivse dermatiidi sümptomiteks. Kui te märkate mõnda nendest sümptomitest, peate kohe võtma ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st):

- Kõhulahtisus
- Iiveldus
- Oksendamine
- Väsimustunne
- Pearingluse tunne
- Peavalu
- Kihelus (pruuritus)
- Selja-, lihas- või liigesevalu
- Kurguvalu
- Punetus ja valu süstekohal
- Ninakõrvalkoobaste infektsioon.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st):

- Hammaste infektsioonid
- Tupe pärmseeneinfektsioon
- Depressioon
- Ninakinnisus
- Veritus, verevalumid, kõvastumine, turse ja kihelus süstekohal
- Nõrkustunne
- Silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Bell'i paralüüs), mis on tavaliselt mööduv.
- Muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustulaarne psoriaas)
- Naha koorumine
- Akne

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 1000-st):

- Naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapiindadelt, mis võivad olla sügelevad või valusad (eksfoliatiivne dermatiit). Sarnased sümptomid tekivad mõnikord ka loomuliku muutusena teatud tüüpi psoriaasi sümptomites (erütrodermiline psoriaas)
- Väikeste veresoonte põletik, mis võib põhjustada väikeste punaste või lillade muhkudega nahalöövet, palavikku või liigesevalu (vaskuliit)

Väga harva esinevad kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10 000-st):

- Villid nahal, mis võivad olla punased, sügelevad ja valulikud (bulloosne pemfigoid)
- Nahaluupus või luupusesarnane sündroom (punased nahapinnast kõrgemad ketendavad alad naha piirkondades, mis on päikese eest kaitsmata, võimalik et koos liigesevaluga).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Eksunbit säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid Eksunbi süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 1-kuulise perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage väliskarbile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja. Selle ajavahemiku lõpus tohib ravimi külmkappi tagasi panna. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 1-kuulise toatemperatuuril hoidmise jooksul, või kõlblikkusaja möödumisel, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage Eksunbi süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub muid silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt allpool lõik 6 „Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu”);
- kui te teate või arvate, et ravimit on hoitud äärmuslikel temperatuuridel (nt kogemata külmutatud või kuumutatud);
- kui ravimit on tugevalt loksutatud.

Eksunbi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlisse jäänud kasutamata ravim tuleb hävitada. Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Eksunbi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.
- Abiained on histidiin, histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, polüsorbaat 80 (E 433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Eksunbi välja näeb ja pakendi sisu

Eksunbi on selge, värvitu kuni helekollane süstelahus. Lahus võib sisaldada mõningaid väikesi poolläbipaistvaid või valgeid valguosakesi. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja ja tootja

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

Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle

Tel: +371 67 892 006

Jālgitavus:

Bioloogiliste ravimpreparaatide jālgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Infoleht on viimati uuendatud KK.AAAA

Muud teabeallikad

Tāpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

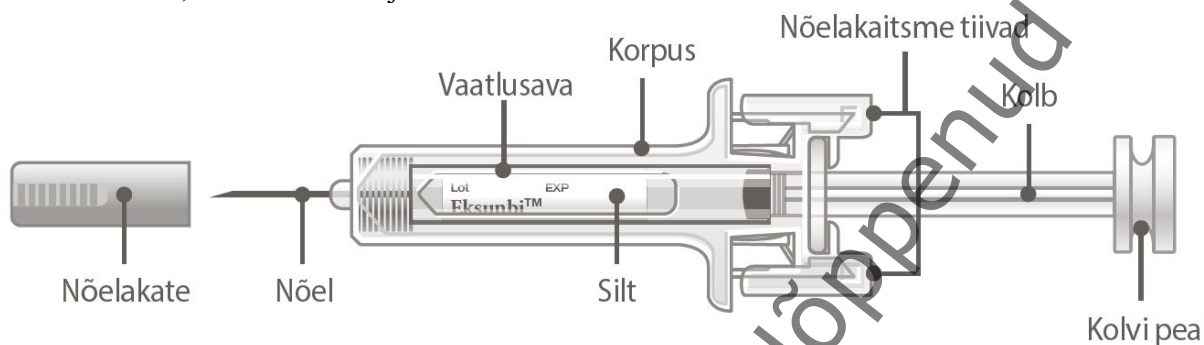
Ravimil on müügiluba lõppenud

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite Eksunbit ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas Eksunbit süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

- Ärge segage Eksunbit ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage Eksunbit süstleid. Tugev loksutamine võib ravimit kahjustada. Ärge kasutage ravimit, kui seda on tugevalt loksutatud.

Joonis 1 näitab, kuidas süstel välja näeb.



Joonis 1

1. Kontrollige süstlite arvu ja valmistage ette vahendid

Süstli ettevalmistamine kasutamiseks

- Võtke süstel (süstlid) külmkapist välja. Laske süstlil pärast karbist välja võtmist seista ligikaudu pool tundi. Sellega jõuab vedelik süstimiseks sobiva temperatuurini (toatemperatuur). Ärge soojendage süstlit ühelgi teisel viisil (nt mikrolaineahjus ega kuumas vees). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstli nõelakatet.
- Hoidke süstlit süstli korpusest nii, et nõelakattega kaetud nõel on suunatud ülespoole.
- Ärge hoidke kinni kolvi peast, kolvist, nõelakaitse tiibadest või nõelakattest.
- Ärge kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ärge eemaldage süstlilt nõelakatet, kuni on juhendatud seda teha.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

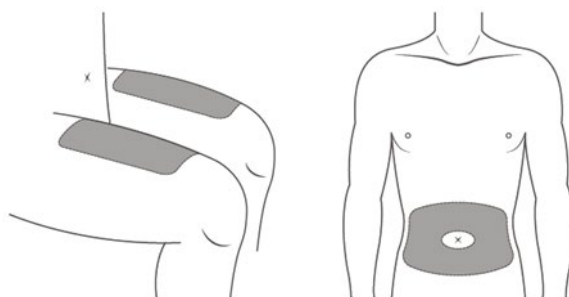
- kas süstlite arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 90 mg, võtate ühe 90 mg Eksunbit süstli.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas süstel ei ole kahjustatud;
- kas lahus süstlis on selge ja värvitu kuni helekollane;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt muutunud ega hägune ega sisalda võõrosakesi;
- kas lahus süstlis ei ole külmunud.

Koguge kõik vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale pinnale. See hõlmab antiseptilisi lapikesi, vatipalli või marlit ning teravate esemete konteinerit.

2. Valige välja ja valmistage ette süstekoht.

Valige välja süstekoht (vt joonis 2).

- Eksunbit manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt).
- Headeks süstekohtadeks on reie ülaosa ja kõhupiirkond, mis jääb nabast vähemalt 5 cm kaugusele.
- Võimalusel ärge kasutage nahapiirkondi, kus esineb psoriaasinähte.
- Kui keegi aitab teil süstida, võib ta süstekohaks valida õlavarre.



* Halliga on tähistatud soovitatavad süstekohad.

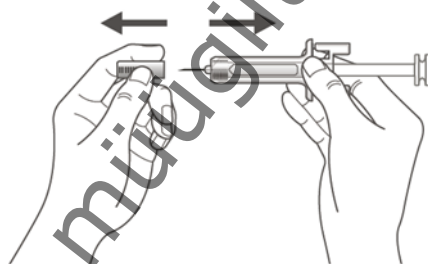
Joonis 2

Valmistage süstekoht ette

- Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- **Ärge** puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.
- **Ärge** lehvitage ega puhuge puhastatud piirkonnale.

3. Eemaldage nõelakate (vt joonis 3).

- Nõelakatet **ei** tohi eemaldada enne, kui olete valmis annust süstima.
- Võtke süstel, hoidke süstla korpust ühe käega.
- Tõmmake nõelakate otse ära ja visake see minema. Samal ajal hoiduge kolvi puudutamisest.



Joonis 3

- Te võite märgata õhumulli süstlis või vedeliku tilka nõela otsas. Need on mõlemad normaalsed ja neid ei ole vaja eemaldada.
- **Ärge** puudutage nõela ega laske nõelal mingi pinna vastu puutuda.
- **Ärge** kasutage süstlit, kui see on maha kukkunud, ilma et nõelakate oleks olnud oma kohal. Kui see juhtub, pöörduge palun oma arsti või apteekri poole.
- Süstige annus kohe pärast nõelakatte eemaldamist.

4. Süstige annus.

- Hoidke süstlit ühe käega keskmise ja nimetissõrme vahel ning asetage põial kolvi pea otsale; kasutades teist kätt, võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele. **Ärge** pigistage seda liiga tugevalt.
- **Ärge** kunagi tõmmake kolbi tagasi.
- Ühekordse ja kiire liigutusega suruge nõel läbi naha nii kaugele kui võimalik (vt joonis 4).



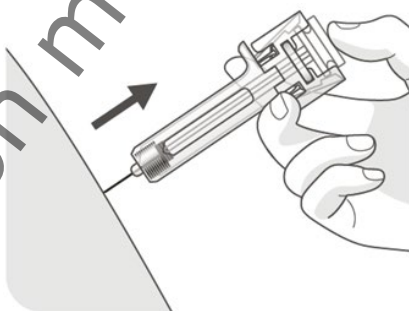
Joonis 4

- Süstige kogu ravim, surudes kolbi alla, kuni kolvi ots on täielikult nõelakaitse tiibade vahel (vt joonis 5).



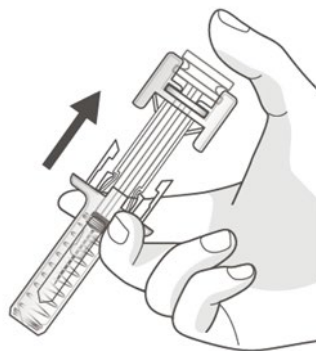
Joonis 5

- Kui kolb on lükatud nii kaugelt kui võimalik, jätkake surumist kolvi peale, tõmmake nõel välja ja laske nahast lahti (vt joonis 6).



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt põial kolvi pealt, et tühi süstal saaks liikuda üles, kuni nõel on täielikult kaetud nõelakaitsega, nagu on näidatud joonisel 7.



Joonis 7

5. Pärast süstet

- Suruge antiseptiline lapike pärast süstimist süstekohale ja hoidke seda seal paari sekundi jooksul.
- Süstekohal võib olla väike kogus verd või vedelikku. See on normaalne.
- Võite suruda vatipalli või marli süstekohale ja hoida seda seal 10 sekundit.
- Ärge hõõruge nahka süstekohas. Vajaduse korral võite süstekoha katta väikese plaastriga.

6. Hävitamine

- Kasutatud süstlad tuleb panna torkekindlasse mahutisse, nt teravate esemete konteinerisse (vt joonis 8). Enda ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage süstalt korduvalt. Teravad esemed tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.
- Antiseptilised lapikesed ja teised vahendid võib visata olmeprügi hulka.



Joonis 8