

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

Otulfi 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 rakuliinis, kasutades rekombinantse DNA tehnoloogiat.

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ravim sisaldab 10,4 mg polüsorbaat 80 ühes 26 ml viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat.

Lahus on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Crohni tõbi täiskasvanutel

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

Crohni tõbi lastel

Otulfi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Otulfi infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada Crohni tõve diagnoosimises ja ravis kogunud arstide järelevalve all ja juhendamisel.

Otulfi infusioonilahuse kontsentraati tohib kasutada üksnes sissejuhatava intravenoosse annuse manustamiseks.

Annustamine

Täiskasvanud

Crohni tõbi

Otulfi[®]ga ravi alustatakse ühekordse intravenoosse annusega, mis sõltub kehakaalust. Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatakse mitut Otulfi 130 mg viaali. Viaalide täpne arv on esitatud tabelis 1 (ettevalmistamine vt lõik 6.6).

Tabel 1 Otulfi algne intravenoosne annus

Patsiendi kehakaal annustamise ajal	Soovitav annus ^a	Otulfi 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 intravenooset annust. Teave järgnevate subkutaansete annuste manustamisskeemi kohta: vt Otulfi süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõtte või süstelahus pen-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

Crohni tõbi lastel (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Otulfi ravi alustatakse ühekordse intravenoosse annusega, mis sõltub kehakaalust. Infusioonilahuse valmistamiseks kasutatakse nii mitut Otulfi 130 mg viaali, nagu on näidatud tabelis 2 (ettevalmistamise kohta vt lõik 6.6).

Tabel 2 Otulfi algne intravenoosne annus

Patsiendi kehakaal annustamise ajal	Soovitav annus ^a	Otulfi 130 mg viaalide arv
≥ 40 kg kuni ≤ 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 intravenooset annust. Teave järgnevate subkutaansete annuste manustamisskeemi kohta: vt Otulfi süstelahuse (viaalis) ja süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.2.

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Otulfi 130 mg on ainult intravenoosseks manustamiseks. Seda manustatakse vähemalt ühe tunni jooksul. Juhised ravimi lahendamiseks enne manustamist 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 võib olla potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud tõsiseid 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).

Ettevaatust tuleb rakendada, kui kaalutakse Otulfi manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastekkivaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. Otulfi't ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne Otulfi manustamist. Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. Otulfi't 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 tõsine infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja Otulfi't 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 pahaloomulised nahakasvaja ja nahaga mitteseotud 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 ustekinumabiga ravi ajal pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb Otulfi manustamisel sellistele patsientidele rakendada ettevaatust.

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

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Tekkinud on anafülaksia ja angioödeem. Anafülaktilise või ükskõik millise tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja Otulfi 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 müügiloo väljastamise järgse kasutamise jooksul 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 sündmused

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

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nagu *Bacillus Calmette-Guerin*'i, BCG) ei soovitata koos Otulfi'ga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatele patsientidele. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb Otulfi'ga ravi 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 Otulfi't, võivad samaaegselt saada inaktiveeritud või surmatud vaktsiini.

Pikaajaline ravi Otulfi'ga 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 MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosuppressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosuppressantide ja Otulfi samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosuppressandi kasutamiselt tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

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

Tõsised 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 võivad olla eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsiendi 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 Otulfi'ga 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 arsti poole. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

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

Otulf'i sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“, kuid Otulf'i't lahjendatakse 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi infusioonilahuses. Sellega tuleb arvestada kontrollitud naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul (vt lõik 6.6).

Polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 10,4 mg polüsorbaat 80 ühes 26 ml viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Sellega tuleb arvestada, kui patsiendil on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos Otulf'i'ga manustada.

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 4.4 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 või Crohni tõvega patsientidele ega eelnev kokkupuude TNF α vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega 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 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 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 Otulfi 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 kaheteistkümneme 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 Otulfi'ga ravi, lähtudes rinnapiimaga toitmise saadavast kasust lapsele ja Otulfi'ga ravi kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Otulfi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbi viidud 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 tõsisem 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 3 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 3 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüingit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, võõtohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: tõsised ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas anafülaksia, angioödeem)
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon
Närvisüsteemi häired	Sage: pearinglus, peavalu Aeg-ajalt: näo halvatus
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Sage: orofarüingeaalne 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: pustuloosne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliatiivne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavaalu, lihasevalu, 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 kihelus), astenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel läbi viidud 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 patsiendiaasta kohta ja platseeboga ravitud patsientidel 1,34 juhtu. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (30 tõsist infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 tõsist infektsiooni 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta 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 patsiendiaasta kohta ja tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (289 tõsist infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsiendiaasta

kohta) ning teatatud tõsiste infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

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

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 patsiendiaasta kohta (1 patsient 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,23 juhtu (1 patsient 434 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta). Mitte-melanoomsete nahavähkide esinemissagedus ustekinumabiga ravitud patsientidel oli 0,43 juhtu 100 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta (4 patsienti 929 jälgimisperioodi patsiendiaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,46 juhtu (2 patsienti 433 jälgimisperioodi patsiendiaasta 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 kasvaja 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-aastaselt patsiendil, keda raviti kuni 60 nädala jooksul, ning teine uuring viidi läbi 44-l 6...11-aastaselt 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.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Ustekinumabi ohutust on uuritud ühes I faasi ja ühes III faasi uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega lastel vastavalt kuni 240 nädala ja kuni 52 nädala jooksul. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil selles kohordis (n = 71) sarnane sellega, mida täheldati eelnevates uuringutes Crohni tõvega täiskasvanutel.

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.

Otulfi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat (biosimilar). Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub 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 tapjarakke 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 ja Crohni tõbi.

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

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravi tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valgu (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.

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 [*Crohn's Disease Activity Index, CDAI*] 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 ärajäta 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 soovitatav 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 α -vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF α -vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF α -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 α -vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF α -vastast ravi saanud (68,6%) või olid saanud, kuid TNF α -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 4). 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 4 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 α -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 (soovitav säilitusravi skeem vt Otulfi süstelahus süstlis ravimi omaduste kokkuvõte või süstelahus pen-süstlis ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

44. nädalaks oli kliinilises remissioonis ja ravivastusega patsientide osakaal ustekinumabi rühmas märkimisväärselt suurem kui platseeborühmas (vt tabel 5).

Tabel 5 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 α -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 α -vastane ravi

§ Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF α -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 kadumisena defineeriti CDAI skoori väärtus $\geq$ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine $\geq$ 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 ustekinumabiga ravi, 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 limaskesta 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/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 patsientide alarühmas (8,8%; $n = 26$) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga ravitud 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.

Immunogeensus

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

Lapsed

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

Crohni tõbi lastel

Mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (määratletud laste Crohni tõve aktiivsuseindeksi [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] skoorina > 30) lastel läbi viidud mitmekeskuselise III faasi uuringu (UNITI-Jr) vaheanalüüsis hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 48 lapsel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said ravi 52 nädala jooksul (8 nädalat sissejuhatavat ravi ja 44 nädalat säilitusravi). Uuringusse kaasatud patsientidel oli kas ebapiisav ravivastus eelnevale bioloogilisele või tavapärasele Crohni tõve ravile või nad ei talunud seda. Uuring hõlmas avatud sissejuhatavat ravi, mille käigus manustati intravenoosselt ühekordne ligikaudu 6 mg/kg ustekinumabi annus (vt lõik 4.2), ja sellele järgnes randomiseeritud topeltpime subkutaanse säilitusravi skeem, mille jooksul manustati 90 mg ustekinumabi kas iga 8 nädala või iga 12 nädala järel.

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon sissejuhatava ravi 8. nädalal (määratletud

PCDAI skoorina ≤ 10). Kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli 52,1% (25/48), mis on võrreldav täiskasvanutel ustekinumabi III faasi uuringutes täheldatuga.

Kliinilist ravivastust täheldati juba nii vara kui 3. nädalal. Kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 8. nädalal (määratletud kui PCDAI skoori vähenemine võrreldes algtasemega $> 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei ületanud 30 punkti) oli 93,8% (45/48).

Tabelis 6 on esitatud teiseste tulemusnäitajate analüüs säilitusravi 44. nädala andmete abil.

Tabel 6. Kokkuvõtte teisestest tulemusnäitajatest säilitusravi 44. nädalal

	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 23	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 25	Patsientide koguarv N = 48
Kliiniline remissioon *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kliiniline remissioon patsientidel, kes olid kliinilises remissioonis sissejuhatava ravi 8. nädalal *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Kliiniline ravivastus †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskoopiline ravivastus ‡	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Kliinilist remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti.

§ Kortikosteroididevaba remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti, kusjuures patsient ei olnud saanud kortikosteroidide vähemalt 90 päeva jooksul enne säilitusravi 44. nädalat.

† Kliinilist ravivastust määratleti kui PCDAI skoori vähenemist algtasemest $\geq 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei olnud üle 30.

‡ Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ vähenemist või SES-CD skoori ≤ 2 patsientidel, kelle algtaseme SES-CD skoor oli ≥ 3 .

Annustamissageduse kohandamine

Patsiendid, kellel pärast säilitusraviskeemiga alustamist oli tekkinud ravivastuse kadumine (*loss of response*, LOR) PCDAI skoori alusel, vastasid annuse kohandamise nõuetele. Patsiendid viidi üle kas iga 12 nädala järel manustamiselt iga 8 nädala järel manustamisele või jätkasid oma ravi iga 8 nädala järel (simuleeritud kohandamine). 2 patsiendi annust kohandati, viies nad üle lühemale annustamisintervallile. Nende patsientide puhul saavutati kliiniline remissioon 100% (2/2) patsientidest 8 nädalat pärast annuse kohandamist.

Sissejuhatava annustamisskeemi ja mõlema säilitusannuse skeemi ohutusprofiilid vähemalt 40 kg kaaluvate laste populatsioonis on võrreldavad sellega, mis tuvastati Crohni tõvega täiskasvanute populatsioonis (vt lõik 4.8).

Põletiku biomarkerid seerumis ja roojas

Säilitusravi 44. nädalal olid keskmised muutused võrreldes algtasemega C-reaktiivse valgu (CRV) ja rooja kalprotektiini kontsentratsioonide puhul vastavalt -11,17 mg/l (24,159) ja -538,2 mg/kg (1271,33).

Tervisega seotud elukvaliteet

Pärast 52. nädalat täheldati IMPACT-III koguskooride ja kõigi alamskooride (soolesümptomid, kurnatuse süsteemsed sümptomid ja heaolu) kliiniliselt olulist paranemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja (t_{1/2}) mediaan oli 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 veenisisest 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 kehakaaluga alla 40 kg ei ole intravenoosse ustekinumabiga spetsiifilisi uuringuid läbi viidud.

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohni tõvega 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 ±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 (kontsentratsioon 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 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).

Lapsed

Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, keda raviti soovitatava kehakaalupõhise annusega, olid ustekinumabi kontsentratsioonid seerumis üldiselt võrreldavad Crohni tõvega täiskasvanute rühmal täheldatuga, keda raviti täiskasvanute kehakaalupõhise annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid kuni ligikaudu 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

Dinaatriumedetaatdihüdraat (E385)
L-histidiin
L-histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat
L-metioniin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada. Otulfi't tohib lahjendada ainult 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuses.

Otulfi't ei tohi manustada samaaegselt sama infusioonitee kaudu koos teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.
Mitte lasta külmuda.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 15 °C...25 °C.

Pärast lahjendamist külmkappi mitte tagasi panna.

Kui lahjendamise meetodid ei välista mikrobioloogilise saastatuse ohtu, tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja.

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 bromobutüülist punnkorgiga. Otulfi on saadaval pakendites, milles on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

Lahjendamine

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

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik Otulfi viaalide arv (vt lõik 4.2, tabel 1). Üks 26 ml Otulfi viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi. Kasutage alati kogu Otulfi viaali sisu.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatavale Otulfi kogusele (iga vajamineva Otulfi 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).
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml Otulfi't 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 võõrkehasid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest.
6. Kasutage üksnes sisesehitatud 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

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

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

▼ 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

Otulfi 45 mg süstelahus
Otulfi 45 mg süstelahus süstlis
Otulfi 90 mg süstelahus süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Otulfi 45 mg süstelahus

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml viaalis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Otulfi 90 mg süstelahus süstlis

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 ühes süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Otulfi 45 mg süstelahus

Süstelahus (süstevedelik).

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis

Süstelahus (süstevedelik).

Otulfi 90 mg süstelahus süstlis

Süstelahus (süstevedelik).

Selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Otulfi 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 tsüklosporiini, metotreksaadi (MTX) või PUVA-ravi (psoraleen ja ultraviolet-A) suhtes (vt lõik 5.1).

Naastuline psoriaas lastel

Otulfi on näidustatud mõõduka kuni raske naastulise psoriaasi korral 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 (PsA)

Otulfi üksinda või kombinatsioonis MTX-ga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kui vastus eelnevale ravile mittebioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR) ei ole olnud piisav (vt lõik 5.1).

Crohni tõbi täiskasvanutel

Otulfi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNF α antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

Crohni tõbi lastel

Otulfi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravile on olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Otulfi'ga ravi tohib läbi viia nende arstide järelevalve all ja juhendamisel, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks Otulfi on näidustatud.

Annustamine

Naastuline psoriaas

Subkutaanselt manustatav Otulfi 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 subkutaanselt 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 3).

Psoriaatiline artriit (PsA)

Subkutaanselt manustatav Otulfi 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 soovitatav Otulfi annus on näidatud allpool (tabelid 1 ja 2). Otulfi't tuleb manustada nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala järel.

Tabel 1 Soovitatav Otulfi annus psoriaasiga lastel

Kehakaal annustamise hetkel	Soovitatav annus
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60...≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Et arvutada süstitavat kogust (ml) patsientidele, kelle kehakaal on < 60 kg, kasutage valemit: kehakaal (kg) x 0,0083 (ml/kg) või vt tabel 2. Arvutatud kogus tuleb ümardada lähima 0,01 ml suurusjärguni ja manustada 1 ml gradueeritud süstlaga. Lastele, kes vajavad 45 mg täisannusest väiksemat annust, on saadaval 45 mg viaal.

Tabel 2 Otulfi süstitavad kogused psoriaasiga lastele, kelle kehakaal on < 60 kg

Kehakaal annustamise hetkel (kg)	Annus (mg)	Süstitav kogus (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40

49	36,8	0,41
50	37,5	0,42
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

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

Täiskasvanud

Crohni tõbi

Raviskeemi alusel manustatakse Otulfi esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamisskeemi alusel manustamise kohta: vt Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Esimene Otulfi 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 säilitusannustele üleminekut ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Otulfi'ga ravi ajal võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide kasutamist. Patsientidel, kes saavutavad Otulfi'ga ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele kortikosteroidravi vähendada või ära jätta.

Crohni tõve 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

Crohni tõbi lastel (patsiendid kehakaaluga vähemalt 40 kg)

Raviskeemi alusel manustatakse Otulfi esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamisskeemi alusel manustamise kohta: vt Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

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

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 otsusest 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 annuse kohandamist ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Otulfi ravi ajal võib jätkata immunomodulaatorite, 5-aminosalitsülaatide (5-ASA), antibiootikumide ja/või kortikosteroidide kasutamist. Patsientidel, kes saavutavad Otulfi'ga ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele neid ravimeid vähendada või ära jätta.

Ustekinumabi ohutus ja efektiivsus Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Otulfi 45 mg viaalid või 45 mg ja 90 mg süstlid on mõeldud ainult subkutaanseks süsteks. Võimalusel tuleb süstekohana vältida psoriaatilisi nahapiirkondi.

Pärast vastava subkutaanse süstimistehnika koolituse läbimist võivad patsiendid ise või nende hooldajad Otulfi't süstida, kui arst leiab, et see on sobilik. Arst peab siiski tagama asjakohase patsientide jälgimise. Patsiendile või hooldajale tuleb öelda, et ta süstiks määratud Otulfi koguse vastavalt pakendi infolehes toodud juhistele. Põhjalikud 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 võib olla potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuringus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutel täheldatud tõsiseid 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).

Ettevaatust tuleb rakendada, kui kaalutakse Otulfi manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastekkivaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. Otulfi't ei tohi

manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne Otulfi manustamist. Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. Otulfi't 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 tõsine infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja Otulfi't ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

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

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ustekinumabiga ravi ajal pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb Otulfi manustamisel sellistele patsientidele rakendada ettevaatust.

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

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Tekkinud on anafülaksia ja angioödeem. Anafülaktilise või ükskõik millise tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja Otulfi kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi müügiloo väljastamise järgse kasutamise jooksul 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 sündmused

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

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nagu *Bacillus Calmette-Guerin*'i, BCG) ei soovitata koos Otulfi'ga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatele patsientidele. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb Otulfi'ga ravi 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 Otulfi't, 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 artridi uuringutes ei mõjutanud samaaegne MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosupressantide ja Otulfi samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosupressandi kasutamisele tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

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

Tõsised 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 võivad olla eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsiendi 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 Otulfi'ga 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 arsti poole. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

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.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml viaalis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

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

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Sellega tuleb arvestada, kui patsiendil on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos Otulfi'ga manustada.

Elusvaktsiinide (nt BCG vaktsiin) manustamine imikutele, kes on üsasiseselt ustekinumabiga kokku puutunud, ei ole soovitatav kaheteistkümnne 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 või Crohni tõvega patsientidele ega eelnev kokkupuude TNF α vastaste ainete psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega 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 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 Otulfi 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 kaheteistkümneme 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 Otulfi'ga ravi, lähtudes rinnapiimaga toitmise saadavast kasust lapsele ja Otulfi'ga ravi kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Otulfi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbi viidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüingiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige tõsisem 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 3 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 3 Kõrvaltoimete loetelu

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus: kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid	Sage: ülemiste hingamisteede infektsioon, nasofarüingiit, sinusiit Aeg-ajalt: tselluliit, hambainfektsioonid, vöötohatis, alumiste hingamisteede infektsioon, ülemiste hingamisteede viirusinfektsioon, vulvovaginaalne seeninfektsioon
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt: ülitundlikkusreaktsioonid (sealhulgas lööve, urtikaaria) Harv: tõsised 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: pustuloosne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus

Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasevalu, liigesevalu Väga harv: luupusesarnane sündroom
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Sage: väsimus, erüteem süstekohal, valu süstekohal Aeg-ajalt: süstekoha reaktsioonid (sh hemorraagiad, verevalumid, süstekoha kõvaks tõmbumine, tursed ja kihelus), asteenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel läbi viidud 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. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (30 tõsist infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 tõsist 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 tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (289 tõsist infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ning teatatud tõsiste infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

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

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, 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 skvamöosrakulise 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.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Ustekinumabi ohutust on uuritud ühes I faasi ja ühes III faasi uuringus mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega lastel vastavalt kuni 240 nädala ja kuni 52 nädala jooksul. Üldiselt oli kõrvaltoimete profiil selles kohordis (n = 71) sarnane sellega, mida täheldati eelnevates uuringutes Crohni tõvega täiskasvanutel.

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.

Otulfi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat (biosimilar). Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub 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 tapjarakke 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 ja Crohni tõbi.

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

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravi tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valgu (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.

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 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 4 ja 5).

Tabel 4 Kliiniliste ravivastuste kokkuvõte psoriaasi uuringus 1 (PHOENIX 1) ja psoriaasi uuringus 2 (PHOENIX 2)

	Nädal 12 2 annust (nädal 0 ja nädal 4)			Nädal 28 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 5 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 ustekinumabiga ravi 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 paranesid küünne 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 töövoime piirangute küsimustiku (WLQ – *Work Limitations Questionnaire*) skoorid igas ustekinumabi ravigrupis samuti märkimisväärselt paremad kui platseeboga ravitute hulgas.

Psoriaatiline artriit (PsA) (täiskasvanud patsiendid)

On näidatud, et ustekinumab põhjustab täiskasvanud PsA-ga patsientide nähtude ja sümptomite, füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemist ning perifeersete liigeste kahjustuse progresseerumise määra vähenemist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 927 patsiendil, kellel oli aktiivne PsA (≥ 5 turses liigest ja ≥ 5 tundlikku liigest) hoolimata ravist mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) või haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR). Nendes uuringutes osalevatel patsientidel oli PsA diagnoos vähemalt 6 kuud. Uuringusse kaasati mis tahes PsA alatüübiga patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille korral puudusid reumatoidsed sõlmekesed (39%), perifeerse artriidiga spondüliit (28%), asümmeetriline perifeerne artriit (21%), distaalne interfalangeaalne haaratus (12%) ja mutileeriv artriit (0,5%). Mõlemas uuringus oli algtasemel vastavalt üle 70%-l ja 40%-l patsientidest entesiit ja daktüliit. Patsiendid randomiseeriti kas saama ravi ustekinumabiga annuses 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 ei olnud lubatud eelnev ravi tuumoreinekroosifaktor (TNF) α vastaste ühenditega. Uuringus 2 oli enamik patsientidest (58%, n = 180) saanud eelnevalt ravi ühe või enama TNF α vastase ühendiga, kuid nendest üle 70% katkestasid ravi TNF α vastaste ühenditega kas efektiivsuse puudumise või mistahes ajal tekkiva talumatuse tõttu.

Nähud ja sümptomid

Nädalaks 24 põhjustas ravi ustekinumabiga olulise paranemise haiguse aktiivsuse mõõtarvudes 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 6.

Tabel 6 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 = 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 osakaal, 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 osakaal ustekinumabiga ravitud patsiente, kellel oli esmase haigusena spondüliit koos perifeerse artriidiga, näitas 24. nädalaks 50- ja 70-protsendilist paranemist *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index* (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 α 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 olulist paranemist entesiidi skooris ja arvulist paranemist (ei olnud statistiliselt oluline) 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-Sharpi 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 puude indeksiga (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI)). Patsientide osakaal, 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 osakaal, kes saavutas kliiniliselt olulise paranemise kurnatuses (4 punkti FACIT-F), oli samuti suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine FACIT skoorides säilis 52. nädalal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabi sisaldava võrdlusravimiga 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-aastaselt lapsel mitmekeskuselises III faasi randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga uuringus (CADMUS). Patsiendid randomiseeriti saama kas platseebot ($n = 37$), soovitatud ustekinumabi annust

(vt lõik 4.2, n = 36) või soovitatavast ustekinumabi annusest poole väiksemat annust (n = 37) nädalatel 0 ja 4 ning seejärel iga 12 nädala järel. 12. nädalal viidi platseebot saanud patsiendid üle ravile ustekinumabiga.

Uuringusse sobisid patsiendid, kellel oli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 , vähemalt 10% BSA haaratus ja kes olid süsteemse ravi või fototeraapia kandidaadid. Ligikaudu 60%-l patsientidest oli eelnev kokkupuude tavapärase süsteemse raviga või fototeraapiaga. Ligikaudu 11%-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, 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 tervisega seotud elukvaliteeti (tabel 7).

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 7).

Tabel 7 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 tervisega seotud elukvaliteedile lastel. CDLQI 0 või 1 näitab, et mõju lapse elukvaliteedile puudub.

^c p = 0,002

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

^e p = 0,028

Platseebokontrolli perioodil 12. nädalani olid nii soovitatava annuse kui ka soovitatavast annusest poole väiksema 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 soovitatava annuse rühmas kui soovitatavast annusest poole väiksema annuse rühmas, kus iga 12. nädala annustamisintervalli lõpuks täheldati sagedamini väikest efektiivsuse nõrgenemist. Soovitatava annuse ja soovitatavast annusest poole väiksema annuse ohutusprofiilid olid sarnased.

Lapsed (6...11-aastased)

Ustekinumabi efektiivsust uuriti 44-l mõõduka kuni raske naastulise psoriaasiga 6...11-aastaselt 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 järel.

Uuringusse sobisid patsiendid, kellel oli PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 ja vähemalt 10% 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 algtasemest 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 terviseiga seotud elukvaliteeti (tabel 8).

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 8).

Tabel 8 12. ja 52. nädala esmaste ja teiste 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 terviseiga 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

analüüsi 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 soovitatav astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF α -vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF α -vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF α -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 α -vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF α -vastast ravi saanud (68,6%) või olid saanud, kuid TNF α -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 9). Ustekinumabiga ravitud patsientidel olid kliiniline ravivastus ja remissioon märkimisväärsed juba 3. ravinädalal ning seisundi paranemine jätkus kuni 8. nädalani. Nendes sisesejuhatava ravi uuringutes oli efektiivsus kõrgem ning püsis paremini astmelise annuse rühmas võrreldes 130 mg annuserühmaga ning seetõttu on intravenoosseks sisesejuhatuseks soovitatav kasutada astmelist annust.

Tabel 9 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 α -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 sisesejuhatava 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 10).

Tabel 10 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 α -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 α -vastane ravi

[§] Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF α -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 kadumisena defineeriti CDAI skoori väärtus $\geq$ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine $\geq$ 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 algsest 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 ustekinumabiga ravi, 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 limaskesta 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/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 patsientide alarühmas (8,8%; $n = 26$) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga ravitud 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.

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 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 ustekinumabi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Crohni tõbi lastel

Mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõvega (määratletud laste Crohni tõve aktiivsusindeksi [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] skoorina > 30) lastel läbi viidud mitmekeskuselise III faasi uuringu (UNITI-Jr) vaheanalüüsis hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 48 lapsel kehakaaluga vähemalt 40 kg, kes said ravi 52 nädala jooksul (8 nädalat sissejuhatavat ravi ja 44 nädalat säilitusravi). Uuringusse kaasatud patsientidel oli kas ebapiisav ravivastus eelnevale bioloogilisele või tavapärasele Crohni tõve ravile või nad ei talunud seda. Uuring hõlmas avatud sissejuhatavat ravi, mille käigus manustati intravenoosselt ühekordne ligikaudu 6 mg/kg ustekinumabi annus (vt lõik 4.2), ja sellele järgnes randomiseeritud topeltpime subkutaanse säilitusravi skeem, mille jooksul manustati 90 mg ustekinumabi kas iga 8 nädala või iga 12 nädala järel.

Efektiivsuse tulemused

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kliiniline remissioon sissejuhatava ravi 8. nädalal (määratletud PCDAI skoorina ≤ 10). Kliinilise remissiooni saavutanud patsientide osakaal oli 52,1% (25/48), mis on võrreldav täiskasvanutel ustekinumabi III faasi uuringutes täheldatuga.

Kliinilist ravivastust täheldati juba nii vara kui 3. nädalal. Kliinilise ravivastusega patsientide osakaal 8. nädalal (määratletud kui PCDAI skoori vähenemine võrreldes algtaasemega $> 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei ületanud 30 punkti) oli 93,8% (45/48).

Tabelis 11 on esitatud teiseste tulemusnäitajate analüüs säilitusravi 44. nädala andmete abil.

Tabel 11. Kokkuvõtte teisestest tulemusnäitajatest säilitusravi 44. nädalal

	90 mg ustekinumabi iga 8 nädala järel N = 23	90 mg ustekinumabi iga 12 nädala järel N = 25	Patsientide koguarv N = 48
Kliiniline remissioon *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikosteroididevaba kliiniline remissioon §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kliiniline remissioon patsientidel, kes olid kliinilises remissioonis sissejuhatava ravi 8. nädalal *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Kliiniline ravivastus †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoskoopiline ravivastus £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Kliinilist remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti.

§ Kortikosteroididevaba remissiooni määratleti PCDAI skoorina ≤ 10 punkti, kusjuures patsient ei olnud saanud kortikosteroide vähemalt 90 päeva jooksul enne säilitusravi 44. nädalat.

† Kliinilist ravivastust määratleti kui PCDAI skoori vähenemist algtasemest $\geq 12,5$ punkti võrra, kusjuures PCDAI koguskoor ei olnud üle 30.

£ Endoskoopilist ravivastust määratleti kui SES-CD skoori $\geq 50\%$ vähenemist või SES-CD skoori ≤ 2 patsientidel, kelle algtaseme SES-CD skoor oli ≥ 3 .

Annustamissageduse kohandamine

Patsiendid, kellel pärast säilitusraviskeemiga alustamist oli tekkinud ravivastuse kadumine (*loss of response*, LOR) PCDAI skoori alusel, vastasid annuse kohandamise nõuetele. Patsiendid viidi üle kas iga 12 nädala järel manustamiselt iga 8 nädala järel manustamisele või jätkasid oma ravi iga 8 nädala järel (simuleeritud kohandamine). 2 patsiendi annust kohandati, viies nad üle lühemale annustamisintervallile. Nende patsientide puhul saavutati kliiniline remissioon 100% (2/2) patsientidest 8 nädalat pärast annuse kohandamist.

Sissejuhatava annustamisskeemi ja mõlema säilitusannuse skeemi ohutusprofiilid vähemalt 40 kg kaaluvate laste populatsioonis on võrreldavad sellega, mis tuvastati Crohni tõvega täiskasvanute populatsioonis (vt lõik 4.8).

Põletiku biomarkerid seerumis ja roojas

Säilitusravi 44. nädalal olid keskmised muutused võrreldes algtasemega C-reaktiivse valgu (CRV) ja rooja kalprotektiini kontsentratsioonide puhul vastavalt -11,17 mg/l (24,159) ja -538,2 mg/kg (1271,33).

Tervisega seotud elukvaliteet

Pärast 52. nädalat täheldati IMPACT-III koguskooride ja kõigi alamskooride (soolesümptomid, kurnatuse süsteemsed sümptomid ja heaolu) kliiniliselt olulist paranemist.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja (t_{1/2}) mediaan oli psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõvega 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 veenisisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg või pärast ühekordset subkutaanset manustamist annusevahemikus ligikaudu 24 mg kuni 240 mg.

Ühekordne annus versus mitmekordsed annused

Ustekinumabi seerumikontsentratsiooni-aja profiilid olid pärast ühekordset või mitmekordset subkutaanset manustamist üldiselt ennustatavad. Psoriaasiga patsientidel saavutati ustekinumabi seerumi tasakaalukontsentratsioon 28. nädalaks pärast esialgse subkutaanse 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 subkutaanselt iga 12 nädala järel, ei täheldatud aja jooksul mingit seerumikontsentratsiooni kumuleerumist.

Pärast intravenoosset annust ligikaudu 6 mg/kg manustati Crohni tõvega patsientidele alates 8. nädalast ustekinumabi 90 mg subkutaanseid säilitusannuseid iga 8 või 12 nädala järel.

Ustekinumabi tasakaalukontsentratsioon oli saabunud 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).

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 kehakaal. Patsientidel, kelle kehakaal oli > 100 kg, oli CL/F mediaan ligikaudu 55% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehakaal oli ≤ 100 kg.

Patsientidel, kelle kehakaal oli > 100 kg, oli V/F mediaan ligikaudu 37% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehakaal oli ≤ 100 kg. Suurema kehakaaluga patsientidel (> 100 kg) oli ustekinumabi minimaalse seerumikontsentratsiooni mediaan 90 mg annuse grupis võrreldav väiksema kehakaaluga (≤ 100 kg) patsientidel 45 mg annuse grupis täheldatud vastava kontsentratsiooniga. Sarnased tulemused saadi kinnitavast populatsiooni farmakokineetilise analüüsist, milles kasutati psoriaatilise artriidiga patsientide andmeid.

Annustamisintervallide kohandamine

Põhinedes Crohni tõvega patsientidelt kogutud andmetel ja populatsiooni FK analüüsil, esinesid randomiseeritud isikutel, kellel kadus ravivastus, ajateljel ustekinumabi väiksemad seerumikontsentratsioonid 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.

Patsientide erirühmad

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

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

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohni tõvega 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 mõjutaks ustekinumabi farmakokineetikat.

Ustekinumabi biosaadavus pärast manustamist süstla või pen-süstliga oli võrreldav.

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 põhinevast soovitatavast annusest poole väiksema annusega, olid üldiselt väiksemad kui täiskasvanutel.

Seerumi tasakaalukontsentratsioonid Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg olid võrreldavad Crohni tõvega täiskasvanute rühmal täheldatuga.

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

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid kuni ligikaudu 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

L-histidiin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Otulfi 45 mg süstelahus
3 aastat

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis
3 aastat

Otulfi 90 mg süstelahus süstlis
3 aastat

Üksikuid süstleid võib hoida toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida viaal või süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
Vajadusel võib üksikuid süstleid hoida toatemperatuuril, kuni 30 °C (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Otulfi 45 mg süstelahus
0,5 ml lahust I tüüpi klaasist 3 ml viaalis, mis on suletud kaetud klorobutüülkummist punnkorgiga.

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis
0,5 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29G õhukese seinaga ½-tolline nõel, lateksivaba nõelakate ja bromobutüülkummist kolvi punnkork. Süstlile on paigaldatud passiivne turvakaitse.

Otulfi 90 mg süstelahus süstlis
1 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29G õhukese seinaga ½-tolline nõel, lateksivaba nõelakate ja bromobutüülkummist kolvi punnkork. Süstlile on

paigaldatud passiivne turvakaitse.

Otulfi on saadaval pakendites, milles on 1 viaal, või pakendites, milles on 1 süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust Otulfi viaalis või süstlis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne subkutaanset manustamist hinnata visuaalselt võõrosakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni hele pruunikaskollane 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 Otulfi' l lasta seista kuni toatemperatuuri saavutamiseni (ligikaudu pool tundi). Detailne kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

Otulfi ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi viaali või süstlasse jäänud kasutamata ravimit kasutada. Otulfi tarnitakse steriilses ühekordseks kasutamiseks mõeldud viaalis või ühekordseks kasutamiseks mõeldud süstlis. Süstalt/süstlit, nõela ja viaali ei tohi uuesti kasutada. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Üheannuselise viaaliga on soovitatav kasutada 1 ml süstalt koos nõelaga, mille suurus on 27 G, ½ tolli (13 mm).

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Otulfi 45 mg süstelahus
EU/1/24/1863/004

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis
EU/1/24/1863/001

Otulfi 90 mg süstelahus süstlis
EU/1/24/1863/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

▼ 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

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis
Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 ühes pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

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

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis

Süstelahus (süstevedelik).

Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis

Süstelahus (süstevedelik).

Selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Naastuline psoriaas

Otulfi 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 tsüklosporiini, metotreksaadi (MTX) või PUVA-ravi (psoraleen ja ultraviolet-A) suhtes (vt lõik 5.1).

Psoriaatiline artriit (PsA)

Otulfi üksinda või kombinatsioonis MTX-ga on näidustatud aktiivse psoriaatilise artriidi raviks täiskasvanud patsientidele, kui vastus eelnevale ravile mittebioloogiliste haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR) ei ole olnud piisav (vt lõik 5.1).

Crohni tõbi

Otulfi on näidustatud mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või TNF α antagonistile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Otulfi'ga ravi tohib läbi viia nende arstide järelevalve all ja juhendamisel, kellel on kogemusi selliste seisundite diagnoosimises ja ravis, mille raviks Otulfi on näidustatud.

Annustamine

Naastuline psoriaas

Subkutaanselt manustatav Otulfi 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 subkutaanselt 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 3).

Psoriaatiline artrii (PsA)

Subkutaanselt manustatav Otulfi 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. Pen-süstli kasutamist ei ole uuritud lastel ja seda ei ole soovitatav kasutada lastel. Teave annustamise ning manustamisviisi kohta psoriaasiga 6-aastastel ja vanematel lastel: vt süstli ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Crohni tõbi

Raviskeemi alusel manustatakse Otulfi esimene annus intravenoosselt. Teave intravenoosse annustamisskeemi alusel manustamise kohta: vt Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Esimene Otulfi 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 säilitusannustele üleminekut ei ole saavutatud ühtki tõendit terapeutilisest kasust, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

Otulf'i ravi ajal võib jätkata immunomodulaatorite ja/või kortikosteroidide kasutamist. Patsientidel, kes saavutavad Otulf'i ravivastuse, võib vastavalt ravistandarditele kortikosteroidravi vähendada või ära jätta.

Crohni tõve 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 Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Pen-süstlit ei ole uuritud laste vanuserühmas ja seda ei ole soovitatav kasutada lastel. Teave annustamise ning manustamisviisi kohta Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg: vt infusioonilahuse kontsentradi ja süstli ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2.

Manustamisviis

Otulf'i 45 mg ja 90 mg pen-süstlid on mõeldud ainult subkutaanseks süsteks. Võimalusel tuleb süstekohana vältida psoriaatilisi nahapiirkondi.

Pärast vastava subkutaanse süstimistehnika koolituse läbimist võivad patsiendid ise või nende hooldajad Otulf'i süstida, kui arst leiab, et see on sobilik. Arst peab siiski tagama asjakohase patsientide jälgimise. Patsiendile või hooldajale tuleb öelda, et ta süstiks määratud Otulf'i koguse vastavalt pakendi infolehes toodud juhistele. Põhjalikud 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 abiainetes 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 võib olla potentsiaal suurendada infektsioonide riski ja reaktiveerida latentseid infektsioone. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgses jälgimisuuritus psoriaasiga patsientidel on ustekinumabi saanutele täheldatud tõsisemaid 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).

Ettevaatust tuleb rakendada, kui kaalutakse Otulfi manustamist kroonilise infektsiooniga patsientidele või patsientidele, kelle anamneesis esineb taastekkivaid infektsioone (vt lõik 4.3).

Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb patsiente hinnata tuberkuloosi infektsiooni suhtes. Otulfi't ei tohi manustada aktiivse tuberkuloosiga patsientidele (vt lõik 4.3). Latentse tuberkuloosi raviga tuleb alustada enne Otulfi manustamist. Enne Otulfi'ga ravi alustamist tuleb tuberkuloosivastast ravi kaaluda ka patsientidel, kellel on esinenud latentne või aktiivne tuberkuloos ja kelle adekvaatset ravi kulgu ei ole võimalik kinnitada. Otulfi't 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 tõsine infektsioon, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ja Otulfi't ei tohi infektsiooni taandumiseni manustada.

Pahaloomulised kasvaja

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

Ei ole läbi viidud uuringuid, kus patsientidel esines anamneesis pahaloomulisi kasvaja või kus patsiendid jätkasid ravi vaatamata sellele, et neil tekkis ustekinumabiga ravi ajal pahaloomuline kasvaja. Seega tuleb Otulfi manustamisel sellistele patsientidele rakendada ettevaatust.

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

Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid

Süsteemsed reaktsioonid

Turuletulekujärgselt on teatatud tõsistest ülitundlikkusreaktsioonidest, mõnel juhul mitu päeva pärast ravi. Tekkinud on anafülaksia ja angioödeem. Anafülaktilise või ükskõik millise tõsise ülitundlikkusreaktsiooni tekkimisel tuleb rakendada sobivat ravi ja Otulfi kasutamine katkestada (vt lõik 4.8).

Respiratoorsed reaktsioonid

Ustekinumabi müügiloo väljastamise järgse kasutamise jooksul 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 sündmused

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

Vaktsineerimine

Bakterite või viiruste elusvaktsiine (nagu *Bacillus Calmette-Guerin*’i, BCG) ei soovitata koos Otulfi’ga kasutada. Patsientidel, kellele on hiljuti manustatud bakterite või viiruste elusvaktsiine, ei ole spetsiifilisi uuringuid läbi viidud. Puuduvad andmed infektsiooni sekundaarsest transmissioonist elusvaktsiinide mõjul ustekinumabi saavatele patsientidele. Enne bakterite või viiruste elusvaktsiini manustamist tuleb Otulfi’ga ravi 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 kaheteistkümne 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 Otulfi’t, 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 MTX-i kasutamine ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Crohni tõve uuringutes ei mõjutanud samaaegne ravi immunosupressantide või kortikosteroididega ustekinumabi ohutust ja efektiivsust. Teiste immunosupressantide ja Otulfi samaaegsel kasutamisel või üleminekul mõne teise bioloogilise immunosupressandi kasutamiselt tuleb rakendada ettevaatust (vt lõik 4.5).

Immunoteraapia

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

Tõsised 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 võivad olla eristamatud eksfoliatiivsest dermatiidist. Patsiendi 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 Otulfi’ga 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 arsti poole. Kui luupusega seotud seisundi diagnoos leiab kinnitust, tuleb ravi ustekinumabiga lõpetada ja alustada sobivat ravi.

Patsientide erirühmad

Eakad (≥ 65 -aastased)

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.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 ühes 1 ml pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Sellega tuleb arvestada, kui patsiendil on teadaolevaid allergiaid.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Elusvaktsiine ei tohi koos Otulfi'ga 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 või Crohni tõvega patsientidele ega eelnev kokkupuude TNF α vastaste ainetega psoriaatilise artriidi või Crohni tõvega 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 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 Otulfi 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 Otulfi[®] ga ravi, lähtudes rinnapiimaga toitmise saadavast kasust lapsele ja Otulfi[®] ga ravi kasulikest toimetest emale.

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Otulfi ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ustekinumabiga läbi viidud täiskasvanutel esineva psoriaasi, psoriaatilise artriidi, Crohni tõve ja haavandilise koliidi kliiniliste uuringute kontrolliga osades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed (> 5%) nasofarüingiit ja peavalu. Enamik neist olid kerged ja nende puhul ei olnud vaja uuringuaegset ravi lõpetada. Ustekinumabiga teatatud kõige tõsisem 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 1 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 1 Kõrvaltoimete loetelu

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

Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt: depressioon
Närvisüsteemi 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: pustuloosne psoriaas, naha koorumine, akne Harv: eksfoliativne dermatiit, ülitundlikkusvaskuliit Väga harv: bulloosne pemfigoid, kutaanne erütematoosne luupus
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Sage: seljavalu, lihasevalu, 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 kihelus), astenia

* Vt lõik 4.4. Süsteemsed ja respiratoorsed ülitundlikkusreaktsioonid.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Psoriaasiga, psoriaatilise artriidiga, Crohni tõvega ja haavandilise koliidiga patsientidel läbi viidud 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. Tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,03 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (30 tõsist infektsiooni 930 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ja platseeboga ravitud patsientidel 0,03 juhtu (15 tõsist 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 tõsiste infektsioonide esinemissagedus oli ustekinumabiga ravitud patsientidel 0,02 juhtu jälgimisperioodi patsientaasta kohta (289 tõsist infektsiooni 15 227 jälgimisperioodi patsientaasta kohta) ning teatatud tõsiste infektsioonide hulka kuulusid pneumoonia, anaalabstsess, tselluliit, divertikuliit, gastroenteriit ja viirusinfektsioonid.

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

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, 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 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 kasvajakud 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).

Ülitundlikkusreaktsioonid

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

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.

Otulfi on bioloogiliselt sarnane ravimpreparaat (biosimilar). Täpne teave on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Toimemehhanism

Ustekinumab on täielikult inimese IgG1κ monoklonaalne antikeha, mis seondub 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 tapjarakke 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 ja Crohni tõbi.

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

Crohni tõvega patsientidel vähenesid ustekinumabiga ravi tulemusena sissejuhatavas faasis põletikumarkerite, kaasa arvatud C-reaktiivse valgu (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.

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 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 algtaasemel üldiselt ühesugused, PASI skoori mediaan oli algtaasemel 17 kuni 18, algtaase 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 2 ja 3).

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

	Nädal 12 2 annust (nädal 0 ja nädal 4)			Nädal 28 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 3 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 ustekinumabiga ravi 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 paranesid 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)

On näidatud, et ustekinumab põhjustab täiskasvanud PsA-ga patsientide nähtude ja sümptomite, füüsilise funktsiooni ja tervisega seotud elukvaliteedi paranemist ning perifeersete liigeste kahjustuse progresseerumise määra vähenemist.

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus hinnati ustekinumabi ohutust ja efektiivsust 927 patsiendil, kellel oli aktiivne PsA (≥ 5 turses liigest ja ≥ 5 tundlikku liigest) hoolimata ravist mittesteroidsete põletikuvastaste ainetega (MSPVA) või haigust modifitseerivate antireumaatiliste ravimitega (HMARR). Nendes uuringutes osalevatel patsientidel oli PsA diagnoos vähemalt 6 kuud. Uuringusse kaasati mis tahes PsA alatüübiga patsiendid, sh polüartikulaarne artriit, mille korral puudusid reumatoidsed sõlmekesed (39%), perifeerse artriidiga spondüliit (28%), asümmeetriline perifeerne artriit (21%), distaalne interfalangeaalne haaratus (12%) ja mutileeriv artriit (0,5%). Mõlemas uuringus oli algtasemel vastavalt üle 70%-l ja 40%-l patsientidest entesiit ja daktüliit. Patsiendid randomiseeriti kas saama ravi ustekinumabiga annuses 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 ei olnud lubatud eelnev ravi tuumoreinekroosifaktor (TNF) α vastaste ühenditega. Uuringus 2 oli enamik patsientidest (58%, $n = 180$) saanud eelnevalt ravi ühe või enama TNF α vastase ühendiga, kuid nendest üle 70% katkestasid ravi TNF α vastaste ühenditega kas efektiivsuse puudumise või mistahes ajal tekkiva talumatuse tõttu.

Nähud ja sümptomid

Nädalaks 24 põhjustas ravi ustekinumabiga olulise paranemise haiguse aktiivsuse mõõtarvudes 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 4.

Tabel 4 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 = 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 osakaal, 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 osakaal ustekinumabiga ravitud patsiente, kellel oli esmase haigusena spondüliit koos perifeerse artriidiga, näitas 24. nädalaks 50- ja 70-protsendilist paranemist *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (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 α

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 olulist paranemist entesiidi skooris ja arvulist paranemist (ei olnud statistiliselt oluline) 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-Sharpi 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 puude indeksiga (*Disability Index of the Health Assessment Questionnaire* (HAQ-DI)). Patsientide osakaal, 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 osakaal, kes saavutas kliiniliselt olulise paranemise kurnatuses (4 punkti FACIT-F), oli samuti suurem ustekinumabi rühmas võrreldes platseeboga. Paranemine FACIT skoorides säilis 52. nädalal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada ustekinumabi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta juveniilse idiopaatilise artridi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2). Pen-süstli kasutamist ei ole uuritud psoriaasiga laste rühmas ja seda ei soovitata kasutada lastel.

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 ärajätku 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 soovitatav astmeline annus ligikaudu 6 mg/kg (vt Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentradi ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2), ustekinumabi fikseeritud annus 130 mg või platseebot.

Uuringus UNITI-1 osalenud patsientidel oli esinenud varasema TNF α -vastase ravi talumatus või ebaõnnestumine. Ligikaudu 48%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 1 varasem TNF α -vastane ravi ning 52%-l patsientidest oli ebaõnnestunud 2 või 3 varasemat TNF α -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 α -vastaste ravide talumatus.

Uuringus UNITI-2 osalenud patsientidel oli ebaõnnestunud vähemalt üks konventsionaalne ravi, sh kortikosteroidide või immunomodulaatoritega ning nad kas ei olnud TNF α -vastast ravi saanud (68,6%) või olid saanud, kuid TNF α -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 5). 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 5 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 α -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 6).

Tabel 6 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 α -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 α -vastane ravi

[§] Patsiendid, kellel esines talumatus/ravile mitteallumine TNF α -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 kadumisenä defineeriti CDAI skoori väärtus $\geq$ 220 punkti ning CDAI skoori suurenemine $\geq$ 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 ustekinumabiga ravi, 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 limaskesta 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/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 patsientide alarühmas (8,8%; $n = 26$) saavutas 12 patsienti 15-st (80%) ustekinumabiga ravitud 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.

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 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 ustekinumabi sisaldava võrdlusravimiga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta Crohni tõve korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2). Pen-süstli kasutamist ei ole uuritud laste vanuserühmas ja seda ei soovitata kasutada lastel.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

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

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

Jaotumine

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

Biotransformatsioon

Ustekinumabi täpne metaboolne rada ei ole teada.

Eritumine

Pärast ravimi ühekordset veenisisest manustamist oli psoriaasiga patsientidel süsteemse kliirensi (CL) mediaan vahemikus 1,99 kuni 2,34 ml/ööpäevas/kg. Ustekinumabi poolväärtusaja ($t_{1/2}$) mediaan oli psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja Crohni tõvega 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 veenisisest manustamist annusevahemikus 0,09 mg/kg kuni 4,5 mg/kg või pärast ühekordset subkutaanset manustamist annusevahemikus ligikaudu 24 mg kuni 240 mg.

Ühekordne annus versus mitmekordsed annused

Ustekinumabi seerumikontsentratsiooni-aja profiilid olid pärast ühekordset või mitmekordset subkutaanset manustamist üldiselt ennustatavad. Psoriaasiga patsientidel saavutati ustekinumabi seerumi tasakaalukontsentratsioon 28. nädalaks pärast esialgse subkutaanse 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 subkutaanselt iga 12 nädala järel, ei täheldatud aja jooksul mingit seerumikontsentratsiooni kumuleerumist.

Pärast intravenoosset annust ligikaudu 6 mg/kg manustati Crohni tõvega 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). 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 kehakaal. Patsientidel, kelle kehakaal oli > 100 kg, oli CL/F mediaan ligikaudu 55% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehakaal oli ≤ 100 kg. Patsientidel, kelle kehakaal oli > 100 kg, oli V/F mediaan ligikaudu 37% võrra suurem kui patsientidel, kelle kehakaal oli ≤ 100 kg. Suurema kehakaaluga patsientidel (> 100 kg) oli ustekinumabi minimaalse seerumikontsentratsiooni mediaan 90 mg annuse grupis võrreldav väiksema kehakaaluga (≤ 100 kg) patsientidel 45 mg annuse grupis täheldatud vastava kontsentratsiooniga. Sarnased tulemused saadi kinnitavast populatsiooni farmakokineetilise analüüsist, milles kasutati psoriaatilise artriidiga patsientide andmeid.

Annustamisintervallide kohandamine

Põhinedes Crohni tõvega patsientidelt kogutud andmetel ja populatsiooni FK analüüsil, esinesid randomiseeritud isikutel, kellel kadus ravivastus, ajateljel ustekinumabi väiksemad seerumikontsentratsioonid 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.

Patsientide erirühmad

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

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

Ustekinumabi kliirensi erinevusi Crohni tõvega 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 mõjutaks ustekinumabi farmakokineetikat.

Ustekinumabi biosaadavus pärast manustamist süstla või pen-süstliga oli võrreldav.

Pen-süstli kasutamist ei ole uuritud laste vanuserühmas ja seda ei soovitata kasutada lastel.

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 organtoksilisust). *Cynomolgus*-ahvidel läbi viidud arengu- ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes ei täheldatud mingeid toimeid isaste viljakusele, sünnidefekte ega arengutoksilisust. Kui analoogset antikeha IL-12/23 suhtes kasutati hiirtel, ei täheldatud toimeid emaste viljakusnäitajatele.

Annused, mida kasutati loomkatsetes, olid kuni ligikaudu 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

L-histidiin
Polüsorbaat 80 (E433)
Sahharoos
Süstevesi
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada.

6.3 Kõlblikkusaeg

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis
2 aastat

Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis
2 aastat

Üksikuid pen-süstleid võib hoida toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühe kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil pen-süstel võeti esmakordselt külmkapist välja. Igal ajal kuni selle perioodi lõpuni tohib ravimpreparaadi panna ühel korral külmkappi tagasi ja hoida seal kuni kõlblikkusaja lõpuni. Pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud pärast maksimaalselt 30-päevast toatemperatuuril hoidmist või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
Vajadusel võib üksikuid pen-süstleid hoida toatemperatuuril, kuni 30 °C (vt lõik 6.3).

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis

0,5 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29G õhukese seinaga ½-tolline nõel, lateksivaba nõelakate ja bromobutüülkummist kolvi punnkork; süstel on paigutatud pen-süstli sisse.

Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis

1 ml lahust I tüüpi klaasist 1 ml süstlis, millel on fikseeritud roostevabast terasest 29G õhukese seinaga ½-tolline nõel, lateksivaba nõelakate ja bromobutüülkummist kolvi punnkork; süstel on paigutatud pen-süstli sisse.

Otulfi on saadaval pakendites, milles on 1 pen-süstel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Lahust Otulfi pen-süstlis ei tohi loksutada. Lahust tuleb enne subkutaanset manustamist hinnata visuaalselt võõrosakeste puudumise ja värvuse muutuse suhtes. Lahus on selge kuni kergelt opalestseeruv, värvitu kuni hele pruunikaskollane 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 Otulfi'1 lasta seista kuni toatemperatuuri saavutamiseni (ligikaudu 45 minutit). Detailne kasutusjuhend on toodud pakendi infolehes.

Otulfi ei sisalda säilitusaineid; seetõttu ei tohi pen-süstlisse jäänud kasutamata ravimit kasutada. Otulfi tarnitakse steriilse lahuse ühekordseks kasutamiseks mõeldud pen-süstlis. Pen-süstlit ei tohi mitte kunagi kasutada korduvalt. Kasutamata ravim või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis
EU/1/24/1863/005

Otulfi 90 mg süstelahus pen-süstlis
EU/1/24/1863/006

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. september 2024

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

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

II LISA

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

Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

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 liidu 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 Ravimiameti 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.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

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

Otulfi 130 mg infusioonilahuse kontsentraat
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentraadis.

3. ABIAINED

Abiained: dinaatriumedetaatdihüdraat, L-histidiin, L-histidiinmonovesinikkloriid-monohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80, sahharoos, 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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/003

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)

Otulfii 130 mg infusioonilahuse kontsentraat
ustekinumabum

2. MANUSTAMISVIIS

i.v. pärast lahjendamist.
Mitte loksutada.

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Lot:

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

130 mg/26 ml

6. MUU

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

Otulfi 45 mg süstelahus
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
45 mg/0,5 ml
1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne
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:

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**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/004

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Otufi 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 VIAALI ETIKETIL (45 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Otulfii 45 mg süstevedelik
ustekinumabum
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

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 (45 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Otulfi 45 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
45 mg/0,5 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne
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:
Hävitamise kuupäev, kui süstlit on hoitud toatemperatuuril: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/001

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Otufi 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)

Otufi 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**

Otulf 90 mg süstelahus süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus süstlis
90 mg/1 ml
1 süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne
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:
Hävitamise kuupäev, kui süstlit on hoitud toatemperatuuril: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/002

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Otufi 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)

Otufi 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

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

Otulfi 45 mg süstelahus pen-süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

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

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
45 mg/0,5 ml
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne
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:
Külmkapist välja võtmise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/005

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Otufi 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 PEN-SÜSTLI ETIKETIL (45 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Otufi 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 PEN-SÜSTLI PAPPKARBIL (90 mg)****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Otufi 90 mg süstelahus pen-süstlis
ustekinumabum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks pen-süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.

3. ABIAINED

Abiained: sahharoos, L-histidiin, polüsorbaat 80, süstevesi, vesinikkloriidhape.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus pen-süstlis
90 mg/1 ml
1 pen-süstel

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Mitte loksutada.
Subkutaanne
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:
Külmkapist välja võtmise kuupäev: _____

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis. Mitte lasta külmuda.

Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.

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

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

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/24/1863/006

13. PARTII NUMBER

Lot:

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

Otufi 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 PEN-SÜSTLI ETIKETIL (90 mg)

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Otufi 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

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Otulfi 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 kirjutatud 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse järgmise põletikulise haiguse raviks:
mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

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 Otulfi't, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi't 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 Otulfi't. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi'ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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

Otulfi't ei soovitata kasutada Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid,
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saate Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saate raseduse ajal ravi Otulfi'ga, siis ei ole teie lapsele

soovitav 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 raseduda, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasedumisvõimeline naine, on soovitatav rasedumist vältida ning te peate ravi ajal Otulfi'ga ja vähemalt 15 nädalat pärast ravi lõppu Otulfi'ga kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab naatriumi

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

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 10,4 mg polüsorbaat 80 ühes 26 ml viaalis, mis vastab 0,4 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't manustatakse

Otulfi on mõeldud kasutamiseks Crohni tõve diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all.

Otulfi 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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't 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 Otulfi annus 90 mg nahaaluse süstena (subkutaanne süste) 8 nädala pärast, seejärel iga 12 nädala järel.

Crohni tõvega lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

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

Teie kehakaal	Annus
≥ 40 kuni ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg kuni ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi esimese annuse Crohni tõve raviks manustab arst teile tilkinfusioonina käeveeni (intravenoosne infusioon).

Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas Otulfi't teile manustatakse.

Kui te unustate Otulfi't kasutada

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

Kui te lõpetate Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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).

Infusiooniga seotud reaktsioonid – kui te saate ravi Crohni tõve tõttu, manustatakse Otulfi esimene annus tilgutiga veeni (intravenoosne infusioon). Mõnedel patsientidel on tekkinud ustekinumabi 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 Otulfi't kasutada.

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

- nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- vöötohatis (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate Otulfi 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 nägemise kaotus;
- 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 Otulfi't 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 erütrodermilise psoriaasi või eksfoliativse 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-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne 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 (eksfoliativne 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 Otulfi't säilitada

- Otulfi 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 Otulfi viaale. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg **viitab selle kuu viimasele päevale**;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „**Kuidas Otulfi 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.

Otulfi 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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml kontsentratis.
- Abiained on dinaatriumedetaatdihüdraat (E385), L-histidiin, L-histidiinmonovesinikkloriid-

monohüdraat, L-metioniin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos ja süstevesi.

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane infusioonilahuse kontsentraat. Lahus on saadaval pappkarpides, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 30 ml viaal. Üks viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi 26 ml infusioonilahuse kontsentratis.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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:

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

1. Patsiendi kehakaalu alusel arvutage välja annus ja vajalik Otulfi viaalide arv (vt lõik 3, tabel 1, tabel 2). Üks 26 ml Otulfi viaal sisaldab 130 mg ustekinumabi.
2. Tõmmake 250 ml infusioonikotist välja ja visake minema 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi lahuse kogus, mis vastab lisatavale Otulfi kogusele (iga vajamineva Otulfi 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).
3. Tõmmake igast viaalist süstlasse 26 ml Otulfi't 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 võõrkehasid või kui lahuse värvus on muutunud.
5. Lahjendatud lahus tuleb manustada vähemalt üks tund kestva infusioonina. Lahjendatud ravimi infundeerimine peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest.
6. Kasutage üksnes sisesehitatud 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

Vajadusel tohib lahjendatud infusioonilahust säilitada toatemperatuuril. Infusioon peab olema lõpetatud 24 tunni jooksul alates infusioonikotis lahjendamisest. Mitte lasta külmuda.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Otulfi 45 mg süstelahus ustekinumab (*ustekinumabum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, 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 kirjutatud ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab Otulfi't 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Naastuline psoriaas

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

Otulfi't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

Otulfi't 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 Otulfi[®]t, 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 Otulfi[®]t, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi[®]t 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 Otulfi[®]t. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi[®]ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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, 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

Otulfi't ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel, Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ning psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate Otulfi'ga ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast Otulfi'ga ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml viaalis, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't kasutada

Otulfi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Otulfi'ga.

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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg Otulfi't. 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

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

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas Otulfi koguse, mille peate süstima, et saada õige annus. Õige annus sõltub teie kehakaalust annuse manustamise hetkel.
- Kui te kaalute vähem kui 60 kg, on soovitatav annus 0,75 mg Otulfi't keha kilogrammi kohta.
- Kui te kaalute 60...100 kg, on soovitatav annus 45 mg Otulfi't.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg Otulfi't.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala järel.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Crohni tõbi

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Otulfi't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Otulfi't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse selle kohta, kuidas Otulfi't ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Otulfi süstimise kohta.

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

Kui te kasutate Otulfi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Otulfi't 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 Otulfi't 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 Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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 Otulfi't kasutada.

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

- Nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Võõtohatis (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 Otulfi 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 nägemise kotus;
- 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. Õelge oma arstile, kui teil on mingi infektsioon, mis ei kao või tuleb korduvalt tagasi. Teie arst võib otsustada, et te ei tohi Otulfi't kasutada seni, kuni infektsioon on taandunud. Õelge oma arstile, kui teil on lahtisi haavu või lamatisi, sest nendes võib tekkida infektsioon.

Naha koorumine – suurte kehapindade suurenenud nahapunetus ja naha koorumine võivad olla raskete nahahaiguste erütrodermilise psoriaasi või 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-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne psoriaas);
- naha koorumine;
- akne.

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

- naha punetus ja naha koorumine suurtelt kehapindadelt, 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 Otulfi't säilitada

- 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 Otulfi viaale. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „Kuidas Otulfi 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.

Otulfi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Viaali ja süstlasse 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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks viaal sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane süstelahus. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 3 ml viaal. Üks viaal sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite Otulfi't ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas Otulfi't süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida.

- Ärge segage Otulfi't ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage Otulfi viaale. Tugev loksutamine võib ravimit kahjustada. Ärge kasutage ravimit, kui seda on tugevalt loksutatud.

1. Kontrollige viaalide arvu ja valmistage ette vahendid:

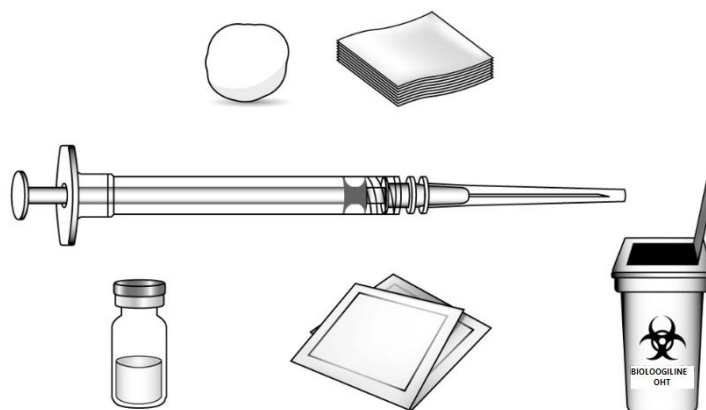
Võtke viaali(d) külmkapist välja. Laske viaalil ligikaudu pool tundi seista. Sellega jõuab vedelik süstimiseks sobiva temperatuurini (toatemperatuur).

Kontrollige viaali (viaale), et teha kindlaks:

- kas viaalide arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 45 mg või vähem, võtate ühe 45 mg Otulfi viaali.
 - kui teie annus on 90 mg, võtate kaks 45 mg Otulfi viaali ning peate ennast kaks korda järjest süstima. Valige kaks erinevat süstekohta (näiteks üks süst paremasse reide ja teine süst vasakusse reide) ja tehke süsted üksteise järel. Kasutage iga süstimise jaoks uut nõela ja süstalt.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas viaal ei ole kahjustatud ja sulgur ei ole katki;
- kas lahus viaalis on selge, värvitu kuni hele pruunikaskollane;
- kas lahuse värvus ei ole muutunud ega ole hägune ega sisalda võõrkehade osakesi;
- kas lahus ei ole külmunud.

Alla 60 kg kehakaaluga pediaatrilise psoriaasiga laste annus on väiksem kui 45 mg. Veenduge, et te teate õiget kogust, mis te peate viaalist võtma, ja kasutate annustamiseks õiget süstalt. Kui te ei tea kogust või vajalikku süstla tüüpi, võtke teabe saamiseks ühendust tervishoiutöötajaga.

Koguge kõik vajalikud vahendid kokku ja asetage need puhtale pinnale. See hõlmab süstalt, nõela, antiseptilisi lapikesi, vatipalli või marlit ning teravate esemete konteinerit (vt joonis 1).



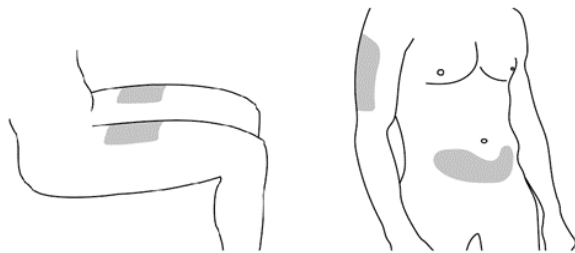
Joonis 1

2. Valige välja ja valmistage ette süstekoht:

Valige välja süstekoht (vt joonis 2)

- Otulfi't 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 märgistatud soovitatavad süstekohad

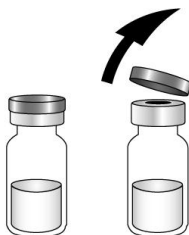
Joonis 2

Valmistage süstekoht ette

- Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- Ärge puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.

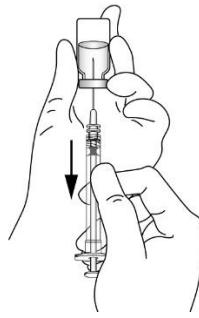
3. Valmistage ette annus:

- Eemaldage viaalilt kate (vt joonis 3).



Joonis 3

- Ärge eemaldage punnkorki.
- Puhastage punnkorki antiseptilise tampooniga.
- Asetage viaal tasasele pinnale.
- Võtke süstal kätte ja eemaldage nõelalt kate.
- Ärge puudutage nõela ega laske nõelal millegi vastu puutuda.
- Suruge nõel läbi kummist punnkorgi.
- Pöörake viaal ja süstal tagurpidi.
- Tõmmake süstlakolbi, et täita süstal kogu vedelikukogusega, nagu teie arst on määranud.
- On oluline, et nõel jääks alati vedeliku sisse. See takistab süstlas õhumullide moodustumist (vt joonis 4).



Joonis 4

- Tõmmake nõel viaalist välja.
- Hoidke süstalt nii, et nõel osutaks üles, et näha, kas süstla sees on õhumulle.
- Kui seal on õhumulle, koputage kergelt süstla küljele, kuni õhumullid kogunevad süstla ülaossa (vt joonis 5).



Joonis 5

- Seejärel vajutage süstlakolbi, kuni õhk (aga mitte lahus) süstlast välja tuleb.
- Ärge pange süstalt käest ära ega laske nõelal millegi vastu puutuda.

4. Süstige annus:

- Võtke puhastatud nahapiirkond õrnalt pöidla ja nimetissõrme vahele. Ärge pigistage seda liiga tugevalt.
- Suruge nõel naha sisse, millest kinni hoiate.
- Vajutage kogu vedeliku süstimiseks süstlakolb pöidlaga nii kaugele alla kui võimalik. Vajutage seda aeglaselt ja ühtlaselt, hoides nahka endiselt sõrmede vahel.
- Kui süstlakolb on lõpuni vajutatud, tõmmake nõel välja ja laske nahast lahti.

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 ja nõelad tuleb panna torkekindlasse mahutisse, nt teravate esemete konteinerisse. Enda ohutuse ja tervise ning teiste ohutuse huvides ärge kunagi kasutage nõelu ega süstlaid korduvalt. Teravate esemete konteiner tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.

- Tühjad viaalid, antiseptilised lapikesed ja teised vahendid võib visata olmeprügi hulka.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Otulfi 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 kirjutatud ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab Otulfi't 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Naastuline psoriaas

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

Otulfi't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

Otulfi't 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 Otulfi[®]t, 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 Otulfi[®]t, et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi[®]t 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 Otulfi[®]t. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni Otulfi süste suhtes** – allergilise reaktsiooni nähtude kohta vaadake peatükist „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“, lõigus 4.
- **Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi[®]ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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

Otulfi't ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel, Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ning psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasedumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate Otulfi'ga ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast Otulfi'ga ravi lõppu kasutama efektiivseid rasedumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't kasutada

Otulfi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Otulfi'ga.

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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg Otulfi't. 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

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

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas Otulfi 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 Otulfi't.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg Otulfi't.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala järel.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Crohni tõbi

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Otulfi't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Otulfi't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse selle kohta, kuidas Otulfi't ise süstida. On soovitatav, et 6-aastastele ja vanematele lastele manustab Otulfi't tervishoiutöötaja või pärast asjakohase koolituse läbimist hooldaja.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Otulfi süstimise kohta.

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

Kui te kasutate Otulfi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Otulfi't 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 Otulfi't 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 Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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).

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 Otulfi't kasutada.

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

- Nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Vöötohatis (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 Otulfi 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 nägemise kaotus;
- 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 Otulfi[®] 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 erütrodermilise psoriaasi või eksfoliativse 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-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne 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 (eksfoliativne 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 Otulfi't 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 Otulfi süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage Otulfi süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „Kuidas Otulfi 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.

Otulfi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlasse 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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane süstelahus. Lahus on saadaval pakendites, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

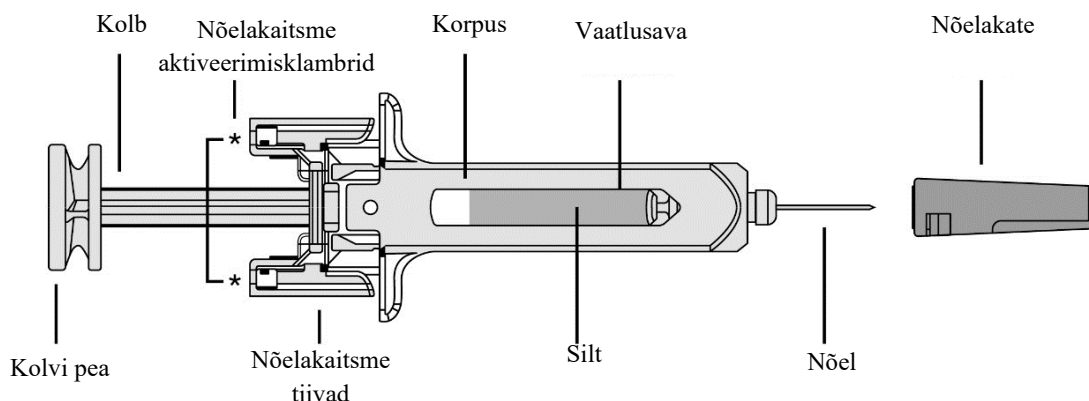
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite Otulfi't ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas Otulfi't süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida. On soovitatav, et 6-aastastele ja vanematele lastele manustab Otulfi't tervishoiutöötaja või pärast asjakohase koolituse läbimist hooldaja.

- Ärge segage Otulfi't ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage Otulfi 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). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstla nõelakatet.
- Hoidke süstlit süstla 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.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid (mis on näidatud tärnidega * joonisel 1), et vältida nõela enneaegset katmist nõelakaitsega.
- Kui pillate süstli kõvale pinnale, ärge kasutage seda.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

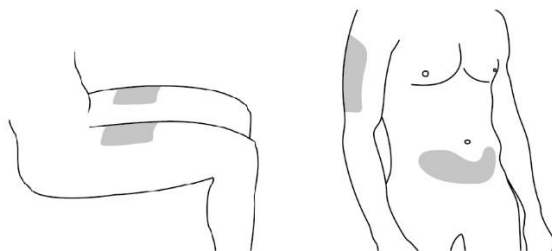
- kas süstlite arv ja tugevus on õige
 - kui teie annus on 45 mg, võtate ühe 45 mg Otulfi süstli.
 - kui teie annus on 90 mg, võtate kaks 45 mg Otulfi süstlit ning peate tegema endale kaks süstet. Valige nendeks süsteteks kaks erinevat kohta (nt üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide) 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 veidi pruunikaskollane;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt muutunud ega hägune ega sisalda vöörosakesi;
- 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).

- Otulfi[®] 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.



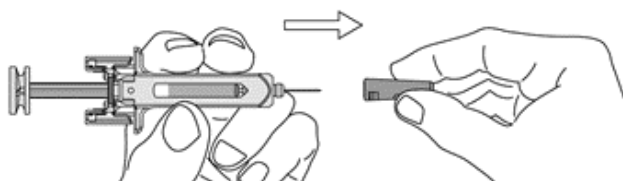
Joonis 2. Halliga on märgistatud soovitatavad süstekohad.

Valmistage süstekoht ette

- a. Peske oma käsi väga hoolikalt seebi ja sooja veega.
- b. Puhastage süstekoht nahal antiseptilise lapikesega.
- c. **Ärge** puudutage seda piirkonda enne ravimi süstimist.

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.

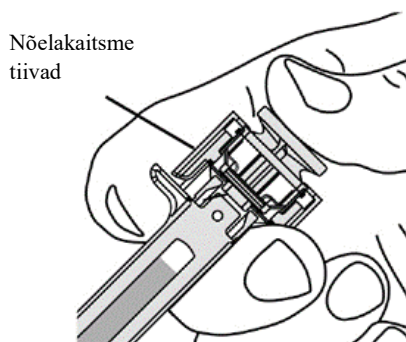
4. Süstige annus.

- 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).



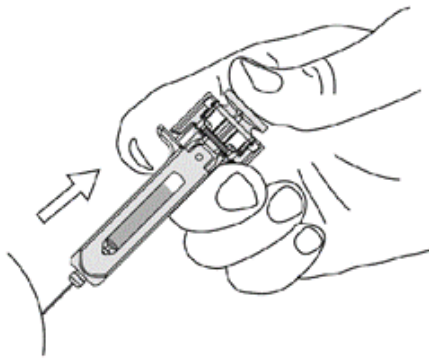
Joonis 4

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



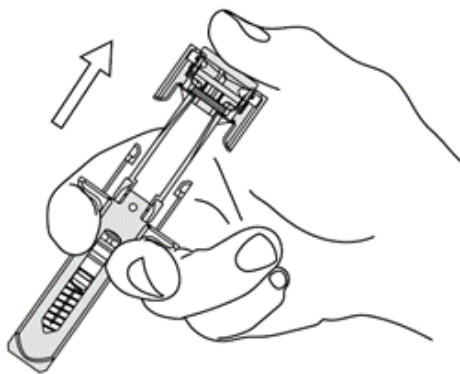
Joonis 5

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



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt pöial 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

Otulfi 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 kirjutatud ravimit saavale isikule. Kui te olete lapsevanem või hooldaja, kes manustab Otulfi't 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel ning 6-aastastel ja vanematel lastel,
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel ja lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg.

Naastuline psoriaas

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

Otulfi't kasutatakse täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid ei toimi.

Otulfi't 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 Otulfi[®], 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 Otulfi[®], et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi[®] 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 Otulfi[®]. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni Otulfi süste suhtes** –allergilise reaktsiooni nähtude kohta vaadake peatükist „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“, lõigus 4.
- **Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi[®]ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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

Otulfi't ei soovitata kasutada psoriaasiga alla 6-aastastel lastel, Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg ning psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel, sest seda ravimit ei ole selles vanusegrupis uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate Otulfi'ga ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast Otulfi'ga ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 ühes 1 ml süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't kasutada

Otulfi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Otulfi'ga. 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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitatav algannus on 45 mg Otulfi't. 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

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

6-aastased ja vanemad lapsed ja noorukid

Psoriaas

- Arst määrab teile vajaliku annuse, sealhulgas Otulfi 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 Otulfi't.
- Kui te kaalute rohkem kui 100 kg, on soovitatav annus 90 mg Otulfi't.
- Pärast esimest annust saate te järgmise annuse 4 nädala pärast ja seejärel iga 12 nädala järel.

Lapsed kehakaaluga vähemalt 40 kg

Crohni tõbi

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Otulfi't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Otulfi't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse selle kohta, kuidas Otulfi't ise süstida. On soovitatav, et 6-aastastele ja vanematele lastele manustab Otulfi't tervishoiutöötaja või pärast asjakohase koolituse läbimist hooldaja.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Otulfi süstimise kohta.

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

Kui te kasutate Otulfi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Otulfi't 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 Otulfi't 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 Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saaval 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 Otulfi't kasutada.

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

- Nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Vöötohatis (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 saaval patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate Otulfi 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 nägemise kaotus;
- 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 Otulfi[®] 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 erütrodermilise psoriaasi või 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-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne 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 Otulfi't 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 Otulfi süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil süstel võeti esmakordselt külmkapist välja, ning hävitamise kuupäev. Hävitamise kuupäev ei tohi olla hilisem kui karbile trükitud kõlblikkusaeg. Kui süstlit on hoitud toatemperatuuril (kuni 30 °C), ei tohi seda enam külmkappi tagasi panna. Süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud 30-päevase toatemperatuuril hoidmise jooksul või kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Ärge loksutage Otulfi süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „Kuidas Otulfi 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.

Otulfi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Süstlasse 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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane süstelahus. Lahus on saadaval pappkarpides, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml süstel. Üks süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml süstelahuses.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

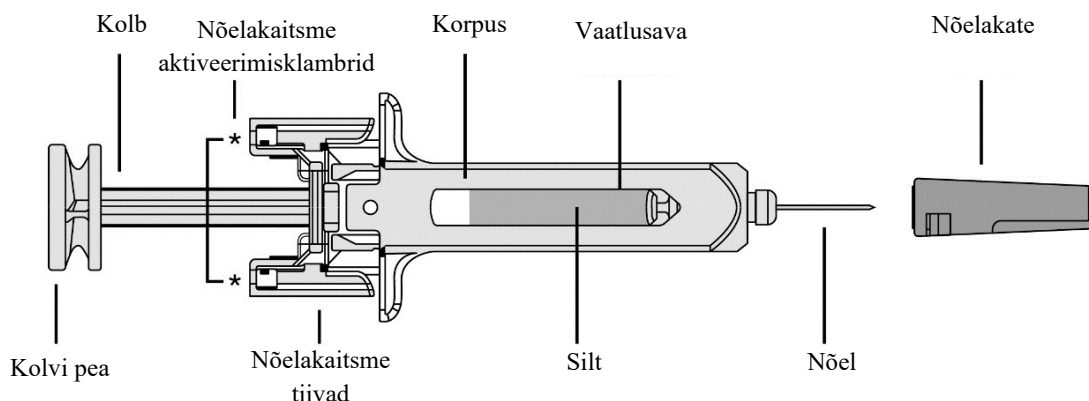
Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.

Manustamisjuhised

Ravikuuri alguses aitab teie tervishoiutöötaja teil esimest süstet teha. Samas võite teie ja teie arst otsustada, et võite Otulfi't ise süstida. Sellisel juhul läbite koolituse, kuidas Otulfi't süstida. Rääkige oma arstiga, kui teil on mingeid küsimusi selle kohta, kuidas ravimit endale süstida. On soovitatav, et 6-aastastele ja vanematele lastele manustab Otulfi't tervishoiutöötaja või pärast asjakohase koolituse läbimist hooldaja.

- Ärge segage Otulfi't ühegi teise süstelahusega.
- Ärge loksutage Otulfi 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). Sel ajal kui lasete süstlil soojeneda toatemperatuurini, ärge eemaldage süstla nõelakatet.
- Hoidke süstlit süstla 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.
- Ärge puudutage nõelakaitse aktiveerimisklambreid (mis on näidatud tärnidega * joonisel 1), et vältida nõela enneaegset katmist nõelakaitsega.
- Kui pillate süstli kõvale pinnale, ärge kasutage seda.

Kontrollige süstlit (süstleid), et teha kindlaks

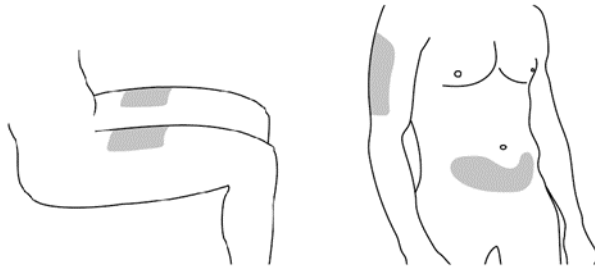
- kas süstlite arv ja tugevus on õige;
 - kui teie annus on 90 mg, võtate ühe 90 mg Otulfi süstli.
- kas tegemist on õige ravimiga;
- kas kõlblikkusaeg ei ole möödas;
- kas süstel ei ole kahjustatud;
- kas lahus süstlis on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane;
- kas lahus süstlis ei ole värvuselt 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).

- Otulfi't 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.



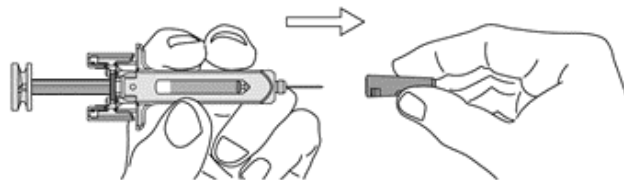
Joonis 2. Halliga on märgistatud soovitatavad süstekohad.

Valmistage süstekoht ette

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

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.

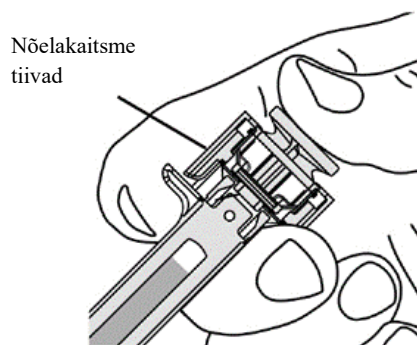
4. Süstige annus.

- 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).



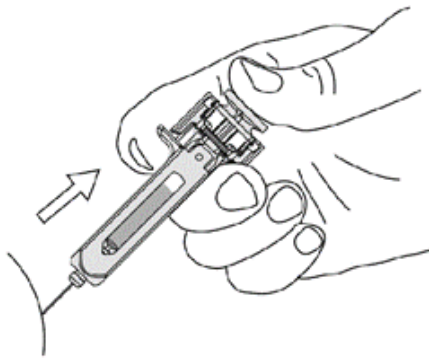
Joonis 4

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



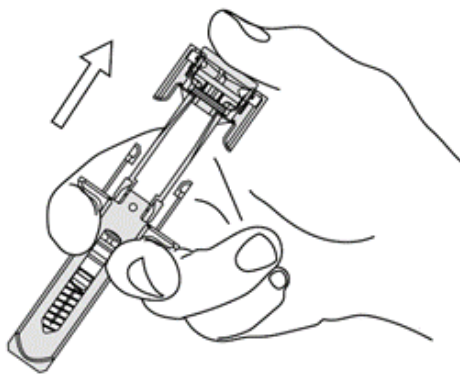
Joonis 5

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



Joonis 6

- Eemaldage aeglaselt pöial 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

Otulfi 45 mg süstelahus pen-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 kirjutatud ravimit saavale isikule.

- 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse pen-süstliga manustades järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel.

Naastuline psoriaas

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

Otulfi't kasutatakse pen-süstliga manustades täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid 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 Otulfi't, 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 Otulfi[®], et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi[®] 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 Otulfi[®]. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni Otulfi süste suhtes** – allergilise reaktsiooni nähtude kohta vaadake peatükist „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“, lõigus 4.
- **Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi[®]ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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

Otulfi pen-süstlit ei soovitata kasutada psoriaasiga või Crohni tõvega alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud. Psoriaasiga lastel vanuses 6 aastat ja vanemad ning noorukitel tuleb selle asemel kasutada süstlit või viaali. Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg tuleb selle asemel kasutada infusioonilahust, süstlit või viaali.

Otulfi't ei soovitata kasutada psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ega Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate Otulfi'ga ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast Otulfi'ga ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,02 mg polüsorbaat 80 ühes 0,5 ml pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't kasutada

Otulfi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Otulfi'ga.

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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitav algannus on 45 mg Otulfi't. 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

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Otulfi't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Otulfi't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse selle kohta, kuidas Otulfi't ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Otulfi süstimise kohta.

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

Kui te kasutate Otulfi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Otulfi't 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 Otulfi't 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 Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saaval 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 Otulfi't kasutada.

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

- Nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Võõtohatis (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 saaval patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate Otulfi 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 nägemise kaotus;
- 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, võõtohatis 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 Otulfi't 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 erütrodermilise psoriaasi või 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 (pruurius);
- selja-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne 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 (eksfoliativne 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 Otulfi't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid Otulfi pen-süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage

välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil pen-süstel võeti esmakordselt külmpapist välja. Igal ajal kuni selle perioodi lõpuni tohib ravimpreparaadi panna ühel korral külmpakki tagasi ja hoida seal kuni kõlblikkusaja lõpuni. Pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud pärast maksimaalselt 30-päevast toatemperatuuril hoidmist või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

- Ärge loksutage Otulfi pen-süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „Kuidas Otulfi 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.

Otulfi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pen-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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks pen-süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane süstelahus. Lahus on saadaval pappkarpides, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml pen-süstel. Üks pen-süstel sisaldab 45 mg ustekinumabi 0,5 ml süstelahuses.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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

Kasutusjuhend
OTULFI
(ustekinumab)
45 mg süstelahus pen-süstlis

Selles „Kasutusjuhendis“ selgitatakse, kuidas süstida OTULFI't, kasutades 45 mg/0,5 ml üheannuselist pen-süstlit (OTULFI pen-süstel).

Lugege ja järgige seda kasutusjuhendit, mis on teie OTULFI pen-süstliga kaasas, enne kasutamist ja iga kord, kui saate uue ravimi. Seal võib olla uut teavet. See infoleht ei asenda vajadust rääkida oma haigusest või ravist arsti või apteekriga.

Kui teil on mis tahes küsimusi OTULFI pen-süstli kasutamise kohta, helistage oma arstile või apteekrile.

TÄHTIS TEAVE, MIDA PEATE TEADMA ENNE OTULFI SÜSTIMIST

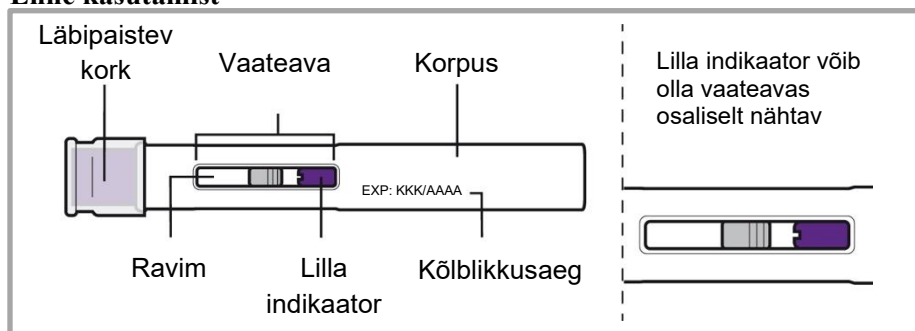
- Lugege OTULFI pen-süstliga kaasas olevat pakendi infolehte, milles on tähtis teave, mida te peate teadma enne ravimi kasutamist.
- **Ainult subkutaanseks süstimiseks** (süstida otse naha alla).
- Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite OTULFI't kodus ise süstida, peate saama väljaõppe, kuidas OTULFI't õigesti ette valmistada ja süstida. **Ärge** proovige OTULFI't endale ise süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda õigesti süstida.
- **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit korduvalt. OTULFI pen-süstel on ette nähtud vaid ühe annuse manustamiseks (ühekordseks kasutamiseks).
- **Ärge** andke oma OTULFI pen-süstlit teisele isikule. Te võite teist isikut nakatada või saada temalt nakkuse.
- **Ärge** eemaldage OTULFI pen-süstlilt läbipaistvat korki enne, kui olete valmis OTULFI't süstima.
- **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui sellel on märke kahjustustest või see on maha kukkunud.
- **Ärge** mitte kunagi proovige võtta OTULFI pen-süstlit osadeks lahti.

OTULFI pen-süstlite säilitamine

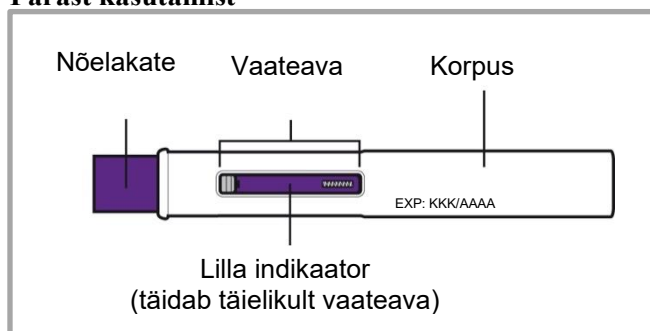
- Hoidke OTULFI pen-süstleid külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.
- Hoidke kasutamata OTULFI pen-süstleid originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- **Ärge** laske OTULFI pen-süstlil külmuda. **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui see on olnud külmunud.
- **Ärge** jätke OTULFI pen-süstlit kuumuse ega otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** loksutage OTULFI pen-süstlit.
 - Pikaajaline jõuline loksutamine võib ravimit kahjustada.
 - **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui seda on loksutatud.
- OTULFI pen-süstleid võib hoida toatemperatuuril kuni 30 °C juures originaalkarbis kuni 30 päeva.
 - Ärge kasutage OTULFI pen-süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 30 päeva.
 - Igal ajal kuni selle perioodi lõpuni tohib OTULFI pen-süstli panna ühekordselt külmkappi tagasi ja hoida seal kuni kõlblikkusaja lõpuni. Pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud pärast maksimaalselt 30-päevast toatemperatuuril hoidmist või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Lennukiga reisides hoidke OTULFI pen-süstlit alati oma käsipagasis, sest lennuki pagasiruumis võib olla väga külm ja OTULFI võib külmuda.

Teie OTULFI pen-süstel

Enne kasutamist

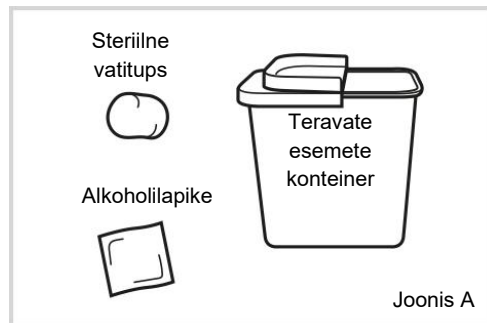


Pärast kasutamist



1. samm Süstimiseks valmistumine

- Valige hästi valgustatud alal puhas tasane aluspind, nagu laud või tööpind.
- Pange valmis järgmised tarvikud (ei ole pakendis kaasas) (vt **joonis A**):
 - steriilne vati- või marlitups
 - alkoholilapike
 - teravate esemete konteiner (vt **9. samm**)



- Võtke külmkapist välja OTULFI pen-süstlit sisaldav karp.

Enne kui alustate, kontrollige karbilt, et teil on kindlasti õige ravim ja annus. Te peate saama kas 45 mg või 90 mg annuse, nagu arst on teile määranud.

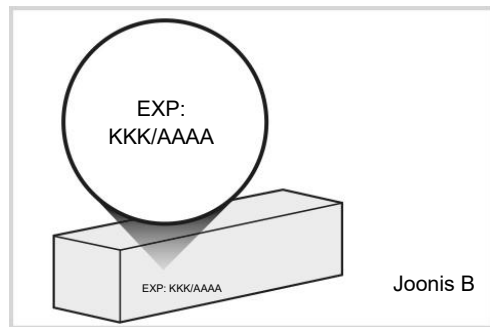
- Kui teie annus on 45 mg, siis te saate ühe 45 mg OTULFI pen-süstli.
- Kui teie annus on 90 mg, siis te saate kas ühe 90 mg OTULFI pen-süstli või kaks 45 mg OTULFI pen-süstlit.

Kui te saate kaks 45 mg OTULFI pen-süstlit 90 mg annuse manustamiseks:

- Järgige mõlema süste puhul **sammusid 1 kuni 7**.
- **Valige nende süstete tegemiseks kaks erinevat süstekohta** (näiteks ühe süste teete paremasse reide ja teise süste teete vasakusse reide) ja tehke süsted vahetult üksteise järel.

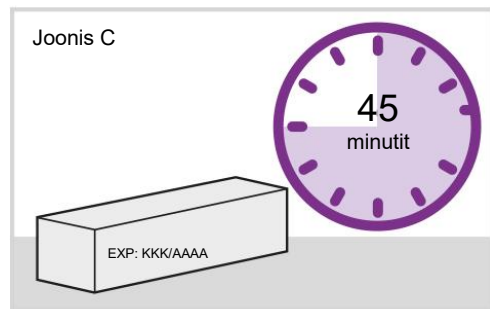
- Kontrollige karbilt, et ravim ja annus on kindlasti need, mis teile on määratud.
- Kontrollige kõlblikkusaega (EXP) karbil, tehes kindlaks, et see ei ole möödunud (vt **joonis B**).
- Kontrollige, et karbil ei oleks mingeid märke kahjustustest.

Ärge kasutage OTULFI pen-süstlit, kui tundub, et karp on olnud avatud.



- Jätke karp valitud pinnale enne kasutamist 45 minutiks seisma, et OTULFI pen-süstlis olev ravim soojeneks toatemperatuurini (vt **joonis C**).

Ärge soojendage OTULFI pen-süstlit ühelgi muul viisil (nt mikrolaineahjus, kuumas vees või otsese päikesevalguse käes).



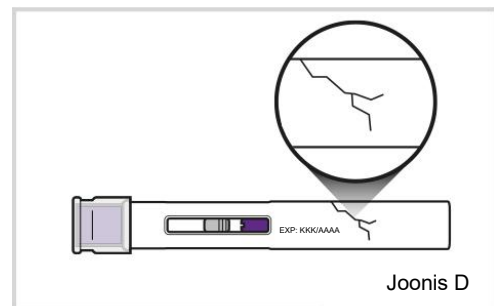
- Võtke OTULFI pen-süstel karbist välja.
- Ärge** eemaldage OTULFI pen-süstlit läbipaistvat korki enne, kui olete valmis süstima, et vältida vigastusi.

2. samm **Kontrollige oma OTULFI pen-süstlit**

- Kontrollige OTULFI pen-süstlit, tehes kindlaks, et sellel ei ole pragusid ega vigastusi (vt **joonis D**).

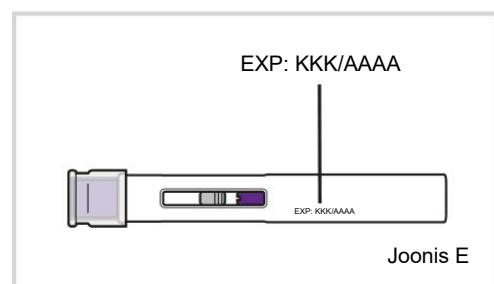
Märkus. Lilla indikaator võib olla vaateaknas osaliselt nähtav.

Ärge kasutage OTULFI pen-süstlit, kui sellel on märke kahjustustest või see on maha kukkunud.



- Kontrollige OTULFI pen-süstli etiketti, tehes kindlaks, et:
 - Pen-süstlil on nimi OTULFI.
 - OTULFI pen-süstlile märgitud annus on sama, nagu teile määratud.
 - OTULFI pen-süstlile märgitud kõlblikkusaeg (EXP) ei ole möödunud (vt **joonis E**).

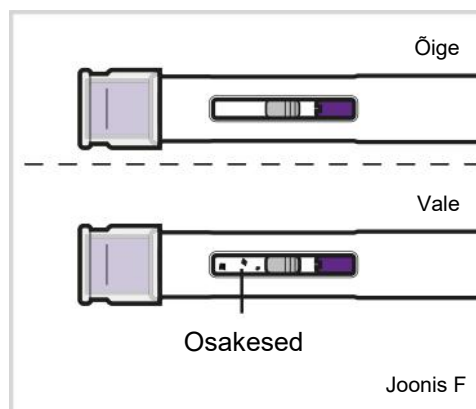
Ärge kasutage pen-süstlit, kui etiketile märgitud nimi ei ole OTULFI, annus ei ole see, mis teile on määratud, või kui etiketile märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.



- Vaadeldge vaateava kaudu ravimit. Veenduge, et see on selge ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ega sisalda üldse osakesi (vt **joonis F**).

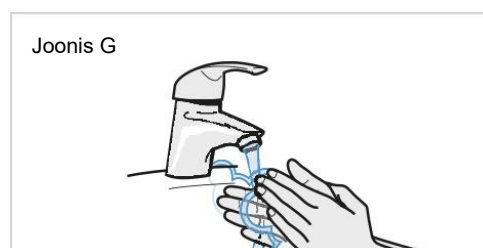
Märkus. Ravimis võib olla õhumulle.

Ärge süstige OTULFI't, kui ravim on külmunud, hägune, selle värv on muutunud või selles on kogumikke või osakesi, sest sel juhul ei pruugi kasutamine olla ohutu. Helistage juhiste saamiseks oma arstile või apteekrile.



3. samm Peske käed

- Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage puhta rätikuga (vt **joonis G**).



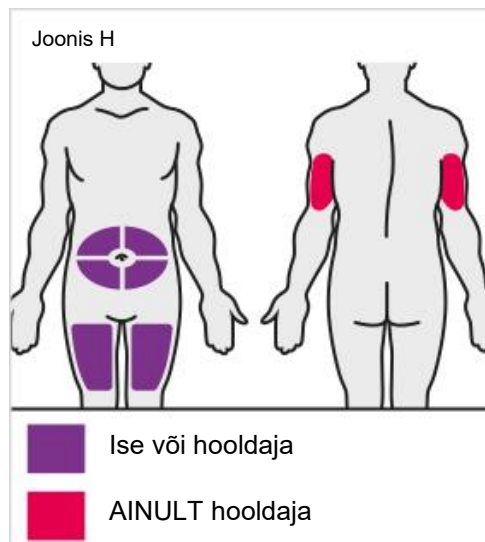
4. samm Valige süstekoht

- Kui süstite ennast ise, võite kasutada järgmisi süstekohti:
 - Reie esikülge.
 - Kõht, välja arvatud 5 cm raadiuses ümber naba.
 - Kui teid süstib hooldaja, siis tema tohib kasutada ka õlavarre väliskülge (vt **joonis H**).

Märkus. Kasutage igaks süsteks kordamööda erinevaid süstekohti (nt teine jalg, kõhu teine pool jne).

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik (hell), verevalumiga, punetav või kõvastunud.

Ärge süstige läbi riiete.



5. samm Puhastage süstekoht

- Pühkige nahka alkoholilapikesega kohas, kuhu soovite süstida, et seda puhastada (vt **joonis I**). Laske nahal kuivada.

Ärge puhuge peale ega puudutage süstekohta pärast puhastamist.



6. samm Tehke süste

Kui olete valmis süstima, võtke OTULFI pen-süstel kätte nii, et näete selgesti vaateava. Teise käega tõmmake kindla liigutusega läbipaistev kork otse ära, vältides selle keeramist (vt **joonis J**).

Märkus. Nõelast võib väljuda paar tilka ravimit, see on normaalne.

Märkus. Kasutage OTULFI pen-süstlit **3 minuti jooksul** pärast läbipaistva korki eemaldamist, et vältida saastumist.

Ärge kunagi proovige panna läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi, isegi mitte süstimise lõpus.

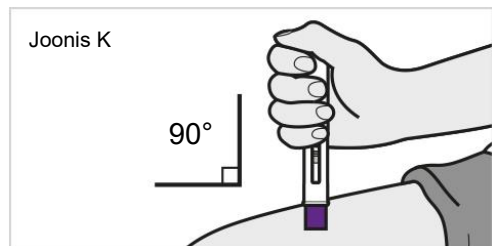
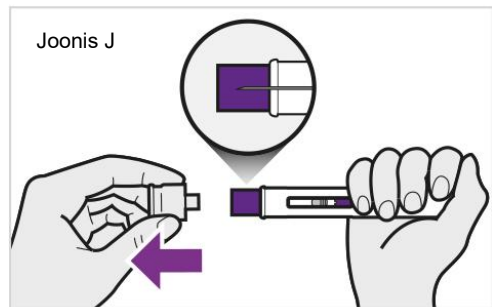
Ärge puudutage nõelakatet (lillat värvi osa, mis asub OTULFI pen-süstli otsas), sest sedasi võite kogemata ennast nõelaga torgata.

- Visake läbipaistev kork teravate esemete kontainerisse (vt **9. samm**).

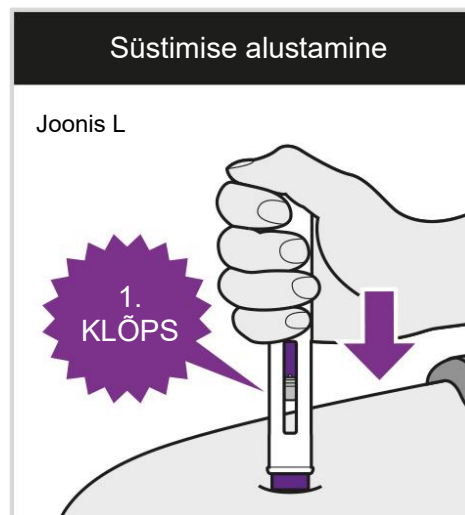
Enne, kui alustate süstimist, lugege läbi kõik 6. sammu ülejäänud juhised, et te saaksite kindlasti kogu annuse.

- Seadke OTULFI pen-süstli lilla nõelakate otse vastu nahka, 90-kraadise nurga all. Veenduge, et näete vaateava (vt **joonis K**).

Märkus. Selleks, et süste läheks naha alla (rasvkoesse), jälgige, et te ei kallutaks OTULFI pen-süstlit.



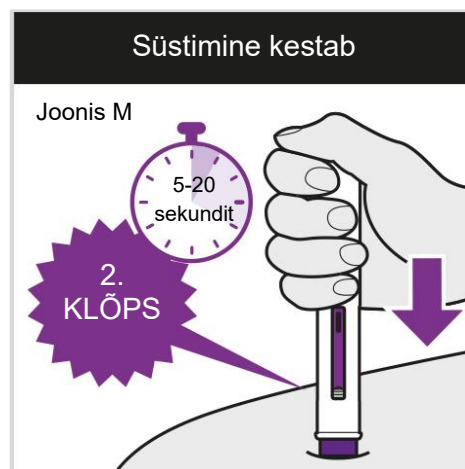
- Ühe kindla liigutusega vajutage OTULFI pen-süstel kindlalt vastu nahka ja hoidke all, nii et kuulete **esimest klõpsu**. See tähendab, et süstimine on alanud (vt **joonis L**).



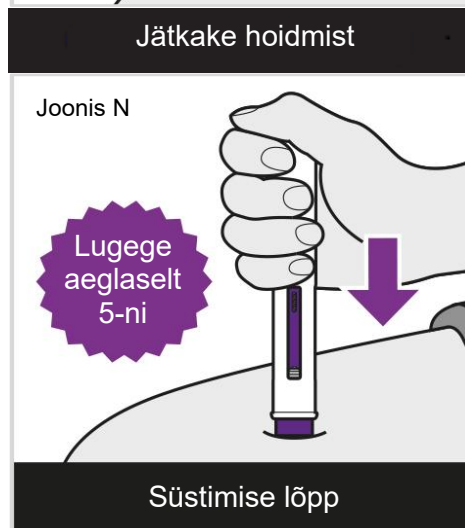
- Vaadake vaateavas veendumaks, et lilla indikaator liigub süstimise ajal edasi.

- Hoidke jätkuvalt OTULFI pen-süstlit vastu nahka ja kuulake, kuni kõlab **teine klõps**, mis tähendab, et süstimine on peaaegu lõppenud. Selleks võib kuluda **5 kuni 20 sekundit** (vt **joonis M**).

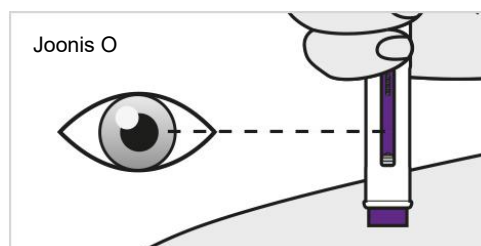
Ärge tõstke OTULFI pen-süstlit nahalt üles, kui kuulete teist klõpsu, sest kogu ravim ei pruugi olla veel süstitud.



- Pärast seda, kui kuulsite teist klõpsu, hoidke jätkuvalt OTULFI pen-süstlit paigal ja **lugege aeglaselt 5-ni** (vt **joonis N**).



- Hoides OTULFI pen-süstlit paigal, vaadake ja veenduge, et lilla indikaator on üleni vaateavas ega liigu enam (vt **joonis O**).



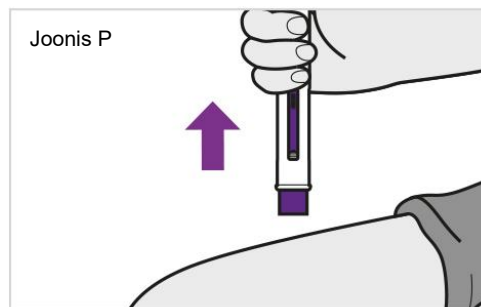
Ärge proovige süstimist korrata uue OTULFI pen-süstliga, kui lilla indikaator ei tulnud süstimise ajal lõpuni alla või kui te arvate, et ei saanud kogu süstet. Kui see juhtub, helistage oma arstile või apteekrile.

7. samm **Tõmmake OTULFI pen-süstel nahast välja**

- Kui süstimine on lõppenud, tõstke OTULFI pen-süstel otse nahalt üles (vt **joonis P**).

Märkus. Lilla nõelakate libiseb alla ja katab nõela.

Ärge pange läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi.



- Kui märkate süstekohal verd, vajutage nahale marli- või vatitupsuga, kuni veritsus peatub (vt **joonis Q**).

Ärge hõõruge süstekohta.



- Visake kasutatud OTULFI pen-süstel ära, nagu on kirjeldatud **9. sammus** ja **joonisel R**.

8. samm **Kui on tarvis teha teine 45 mg süste, et saada 90 mg annus, korrake sammusid 1 kuni 7**

Kui te kasutate kahte 45 mg OTULFI pen-süstlit, et saada 90 mg annus, tehke teine süste kohe peale esimest.

- Korrake teise OTULFI pen-süstliga **sammusid 1 kuni 7**.
- Valige nende süstete jaoks kaks erinevat kohta** (näiteks üks süste paremasse reide ja teine süste vasakusse reide) ning tehke süsted teineteise järel.

9. samm **OTULFI pen-süstli äraviskamine (hävitamine)**

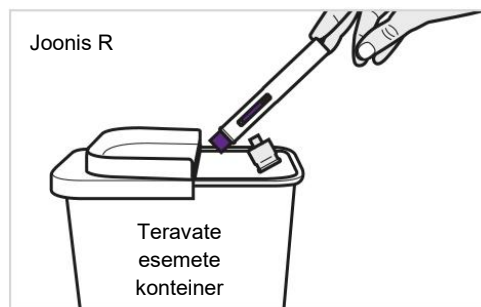
Kasutatud OTULFI pen-süstel ja läbipaistev kork tuleb panna torkekindlasse konteinerisse, nt teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (vt **joonis R**).

Ärge pange läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi.

Ärge visake (hävitage) OTULFI pen-süstlit ära koos olmejäätmetega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal ja teravate esemete konteiner tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Antiseptilised lapid ja teised tarvikud võib hävitada koos olmejäätmetega.



Hoidke teravate esemete konteinerit alati lastele kättesaamatus kohas.

Hoidke OTULFI pen-süstlit ja kõiki ravimeid lastele kättesaamatus kohas.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Otulfi 90 mg süstelahus pen-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 kirjutatud ravimit saavale isikule.

- 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 Otulfi ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist
3. Kuidas Otulfi't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Otulfi't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Otulfi ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Otulfi

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

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

Milleks Otulfi't kasutatakse

Otulfi't kasutatakse pen-süstliga manustades järgmiste põletikuliste haiguste raviks:

- naastuline psoriaas – täiskasvanutel;
- psoriaatiline artriit – täiskasvanutel;
- mõõdukas kuni raskekujuline Crohni tõbi – täiskasvanutel.

Naastuline psoriaas

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

Otulfi't kasutatakse pen-süstliga manustades täiskasvanud patsientidel, kellel on mõõdukas kuni raske naastuline psoriaas, kes ei saa kasutada tsüklosporiini, metotreksaati või fototeraapiat või kellel need ravimeetodid 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 Otulfi't, 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 Otulfi[®], et vähendada teie haiguse nähtusid ja sümptomeid.

2. Mida on vaja teada enne Otulfi kasutamist

Otulfi[®] 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 Otulfi kasutamist oma arstile või apteekrile.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Otulfi 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 tuberkuloositest, enne kui teile manustatakse Otulfi[®]. Kui teie arst arvab, et teil on risk nakatuda tuberkuloosi, võidakse teile anda tuberkuloosivastaseid ravimeid.

Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes

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

Öelge enne Otulfi kasutamist oma arstile:

- **Kui teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni ustekinumabile.** Küsige oma arstilt, kui te ei ole kindel.
- **Kui teil on kunagi olnud mingit tüüpi kasvaja**, sest immunosupressandid nagu Otulfi 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 teil on kunagi esinenud allergilist reaktsiooni Otulfi süste suhtes** –allergilise reaktsiooni nähtude kohta vaadake peatükist „Olge tähelepanelik tõsiste kõrvaltoimete suhtes“, lõigus 4.
- **Kui te saate mõnda muud psoriaasi ja/või psoriaatilise artriidi ravi**, näiteks teist immunosupressanti või fototeraapiat (teie organismi ravitakse spetsiifilise ultraviolet-(UV-) valgusega). Need ravimeetodid võivad samuti nõrgestada osa immuunsüsteemist. Nende ravide samaaegset kasutamist Otulfi[®]ga 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 Otulfi 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 Otulfi 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

Otulfi pen-süstlit ei soovitata kasutada psoriaasiga või Crohni tõvega alla 18-aastastel lastel ja noorukitel, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud. Psoriaasiga lastel vanuses 6 aastat ja vanemad ning noorukitel tuleb selle asemel kasutada süstlit või viaali. Crohni tõvega lastel kehakaaluga vähemalt 40 kg tuleb selle asemel kasutada infusioonilahust, süstlit või viaali.

Otulfi't ei soovitata kasutada psoriaatilise artriidiga alla 18-aastastel lastel ja noorukitel ega Crohni tõvega lastel kehakaaluga alla 40 kg, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid, vaktsiinid ja Otulfi

Teatage oma arstile või apteekrile:

- kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes teisi ravimeid.
- kui teid on hiljuti vaktsineeritud või teid vaktsineeritakse lähimal ajal. Otulfi kasutamise ajal ei tohi manustada teatud tüüpi vaktsiine (elusvaktsiinid),
- kui te saite Otulfi't raseduse ajal, rääkige oma lapse arstile oma ravist Otulfi'ga, enne kui lapsele manustatakse mis tahes vaktsiine, sh elusvaktsiine nagu BCG vaktsiin (kasutatakse tuberkuloosi ennetamiseks). Kui saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi kasutamist raseduse ajal.
- Kui te olete rasestumisvõimeline naine, on soovitatav rasestumist vältida ning te peate Otulfi'ga ravi ajal ja vähemalt 15 nädalat pärast Otulfi'ga ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid meetodeid.
- Ustekinumab võib levida läbi platsenta sündimata lapseni. Kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, võib teie lapsel olla suurem risk infektsiooni tekkeks.
- On tähtis rääkida oma lapse arstidele ja teistele tervishoiutöötajatele, kui te saite raseduse ajal ravi Otulfi'ga, 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 Otulfi'ga, 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 Otulfi't. Te ei tohi teha mõlemat.

Autojuhtimine ja masinate töötamine

Otulfi'l ei ole või on ebaoluline toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

Otulfi sisaldab polüsorbaat 80 (E433)

Ravim sisaldab 0,04 mg polüsorbaat 80 ühes 1 ml pen-süstlis, mis vastab 0,04 mg/ml. Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Otulfi't kasutada

Otulfi on mõeldud kasutamiseks nende seisundite diagnoosimise ja ravimise kogemusega arsti juhendamise ja jälgimise all, mille puhul on näidustatud ravi Otulfi'ga.

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 Otulfi't manustatakse

Teie arst otsustab, kui palju Otulfi't te peate kasutama ja kui kaua te peate seda tegema.

18-aastased ja vanemad täiskasvanud

Psoriaas või psoriaatiline artriit

- Soovitav algannus on 45 mg Otulfi't. 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

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

Kuidas Otulfi't manustatakse

- Otulfi't manustatakse süstena naha alla (subkutaanselt). Teie ravi alguses võib Otulfi't süstida haigla- või põetuspersonal.
- Samas võite te arstiga otsustada, et te võite Otulfi't ise süstida. Sel juhul läbite te koolituse selle kohta, kuidas Otulfi't ise süstida.
- Vaadake selle infolehe lõpust lõiku „Manustamisjuhised“, et saada juhiseid Otulfi süstimise kohta.

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

Kui te kasutate Otulfi't rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete manustanud või kui teile on manustatud Otulfi't 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 Otulfi't 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 Otulfi kasutamise

Otulfi 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

Mõnel patsiendil 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).

Harvadel juhtudel on ustekinumabi saaval 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 Otulfi't kasutada.

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

- Nina- ja kurgupiirkonna infektsioonid ja külmetusnähud, mida esineb sageli (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 10-st).
- Rindkereinfektsioonid, mida esineb aeg-ajalt (võivad tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Nahaaluskoe põletik (tselluliit), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).
- Võõtohat (teatud valulik villiline lööve), mida esineb aeg-ajalt (võib tekkida kuni 1 kasutajal 100-st).

Otulfi 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 saaval patsientidel on teatatudaju (entsefaliit, meningiit), kopsude ja silmade oportunistlikest infektsioonidest.

Te peate Otulfi 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 nägemise kaotus;
- 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, võõtohat 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 Otulfi't 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 erütrodermilise psoriaasi või 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-, lihase- 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 sügelus süstekohal;
- nõrkustunne;
- silmalau allavaje või lihaste lõtvumine ühel näopoolel (näo halvatus või Belli paralüüs), mis on tavaliselt mööduv;
- muudatused psoriaasi kulus koos punaste ja uute väikeste kollaste või valgete villide tekkimisega nahal, millega mõnikord kaasneb palavik (pustuloosne 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 Otulfi't säilitada

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte lasta külmuda.
- Hoida pen-süstel välispakendis, valguse eest kaitstult.
- Vajadusel võib üksikuid Otulfi pen-süstleid hoida ka toatemperatuuril kuni 30 °C maksimaalselt ühekordse kuni 30-päevase perioodi jooksul originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Kirjutage välispakendile selleks ette nähtud kohta kuupäev, mil pen-süstel võeti esmakordselt külmkapist

välja. Igal ajal kuni selle perioodi lõpuni tohib ravimpreparaadi panna ühel korral külmkappi tagasi ja hoida seal kuni kõlblikkusaja lõpuni. Pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud pärast maksimaalselt 30-päevast toatemperatuuril hoidmist või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.

- Ärge loksutage Otulfi pen-süstleid. Pikaajaline ja tugev loksutamine võib ravimit kahjustada.

Ärge kasutage seda ravimit:

- pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud sildil ja karbil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale;
- kui lahus on teistsugust värvi, hägune või kui lahuses leidub teisi silmaga nähtavaid võõrkehasid (vt lõik 6 „Kuidas Otulfi 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.

Otulfi on ainult ühekordseks kasutamiseks. Pen-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 Otulfi sisaldab

- Toimeaine on ustekinumab. Üks pen-süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml lahuses.
- Abiained on L-histidiin, polüsorbaat 80 (E433), sahharoos, süstevesi ja vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks).

Kuidas Otulfi välja näeb ja pakendi sisu

Otulfi on selge ja värvitu kuni veidi pruunikaskollane süstelahus. Lahus on saadaval pappkarpides, milles on 1 klaasist ühekordse annuse 1 ml pen-süstel. Üks pen-süstel sisaldab 90 mg ustekinumabi 1 ml süstelahuses.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austria

Infoleht on viimati uuendatud

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

Kasutusjuhend
OTULFI
(ustekinumab)
90 mg süstelahus pen-süstlis

Selles „Kasutusjuhendis“ selgitatakse, kuidas süstida OTULFI't, kasutades 90 mg/1 ml üheannuselist pen-süstlit (OTULFI pen-süstel).

Lugege ja järgige seda kasutusjuhendit, mis on teie OTULFI pen-süstliga kaasas, enne kasutamist ja iga kord, kui saate uue ravimi. Seal võib olla uut teavet. See infoleht ei asenda vajadust rääkida oma haigusest või ravist arsti või apteekriga.

Kui teil on mis tahes küsimusi OTULFI pen-süstli kasutamise kohta, helistage oma arstile või apteekrile.

Tähtis teave, mida peate teadma enne OTULFI süstimist

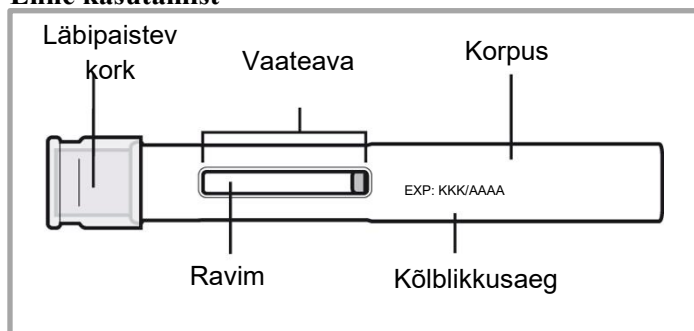
- Lugege OTULFI pen-süstliga kaasas olevat pakendi infolehte, milles on tähtis teave, mida te peate teadma enne ravimi kasutamist.
- **Ainult subkutaanseks süstimiseks** (süstida otse naha alla).
- Kui arst otsustab, et teie või teie hooldaja võite OTULFI't kodus ise süstida, peate saama väljaõppe, kuidas OTULFI't õigesti ette valmistada ja süstida. **Ärge** proovige OTULFI't endale ise süstida enne, kui arst või meditsiiniõde on teile näidanud, kuidas seda õigesti süstida.
- **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit korduvalt. OTULFI pen-süstel on ette nähtud vaid ühe annuse manustamiseks (ühekordseks kasutamiseks).
- **Ärge** andke oma OTULFI pen-süstlit teisele isikule. Te võite teist isikut nakatada või saada temalt nakkuse.
- **Ärge** eemaldage OTULFI pen-süstlilt läbipaistvat korki enne, kui olete valmis OTULFI't süstima.
- **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui sellel on märke kahjustustest või see on maha kukkunud.
- **Ärge** mitte kunagi proovige võtta OTULFI pen-süstlit osadeks lahti.

OTULFI pen-süstlite säilitamine

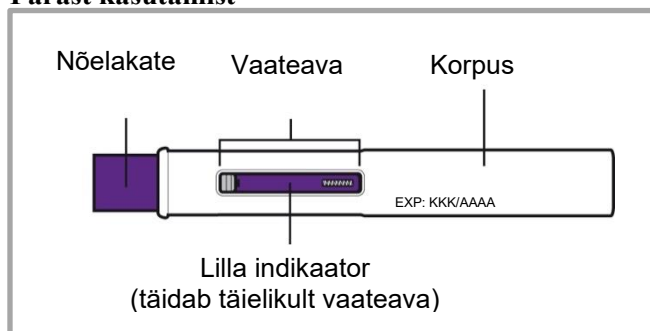
- Hoidke OTULFI pen-süstleid külmkapis temperatuuril 2 °C kuni 8 °C.
- Hoidke kasutamata OTULFI pen-süstleid originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- **Ärge** laske OTULFI pen-süstlil külmuda. **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui see on olnud külmunud.
- **Ärge** jätke OTULFI pen-süstlit kuumuse ega otsese päikesevalguse kätte.
- **Ärge** loksutage OTULFI pen-süstlit.
 - Pikaajaline jõuline loksutamine võib ravimit kahjustada.
 - **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui seda on loksutatud.
- OTULFI pen-süstleid võib hoida toatemperatuuril kuni 30 °C juures originaalkarbis kuni 30 päeva.
 - **Ärge** kasutage OTULFI pen-süstlit, kui see on olnud külmkapist väljas kauem kui 30 päeva.
 - Igal ajal kuni selle perioodi lõpuni tohib OTULFI pen-süstli panna ühekordselt külmkappi tagasi ja hoida seal kuni kõlblikkusaja lõpuni. Pen-süstel tuleb hävitada, kui seda ei ole kasutatud pärast maksimaalselt 30-päevast toatemperatuuril hoidmist või esialgse kõlblikkusaja saabumiseks, sõltuvalt sellest, kumb neist on varasem.
- Lennukiga reisides hoidke OTULFI pen-süstlit alati oma käsipagasis, sest lennuki pagasiruumis võib olla väga külm ja OTULFI võib külmuda.

Teie OTULFI pen-süstel

Enne kasutamist

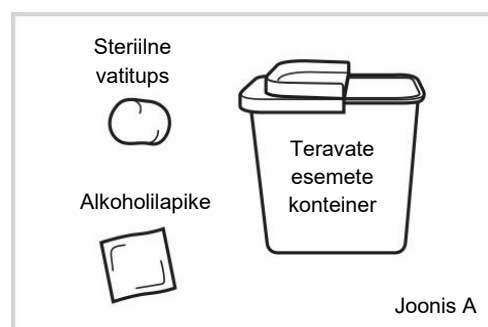


Pärast kasutamist



1. samm Süstimiseks valmistumine

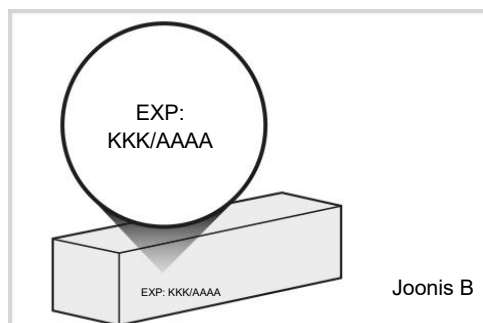
- Valige hästi valgustatud alal puhas tasane aluspind, nagu laud või tööpind.
- Pange valmis järgmised tarvikud (ei ole pakendis kaasas) (vt **joonis A**):
 - steriilne vati- või marlitups
 - alkoholilapike
 - teravate esemete konteiner (vt **8. samm**)



Joonis A

- Võtke külmkapist välja OTULFI pen-süstlit sisaldav karp.
- Kontrollige karbilt, et ravim ja annus on kindlasti need, mis teile on määratud.
- Kontrollige kõlblikkusaega (EXP) karbil, tehes kindlaks, et see ei ole möödunud (vt **joonis B**).
- Kontrollige, et karbil ei oleks mingeid märke kahjustustest.

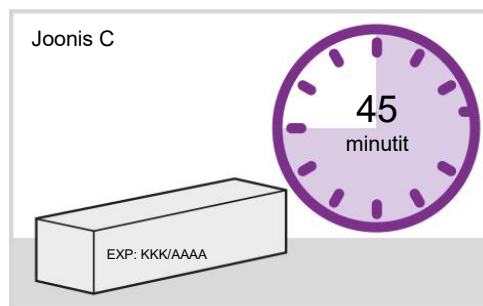
Ärge kasutage OTULFI pen-süstlit, kui tundub, et karp on olnud avatud.



Joonis B

- Jätke karp valitud pinnale enne kasutamist 45 minutiks seisma, et OTULFI pen-süstlis olev ravim soojeneks toatemperatuurini (vt **joonis C**).

Ärge soojendage OTULFI pen-süstlit ühelgi muul viisil (nt mikrolaineahjus, kuumas vees või otsese päikesevalguse käes).



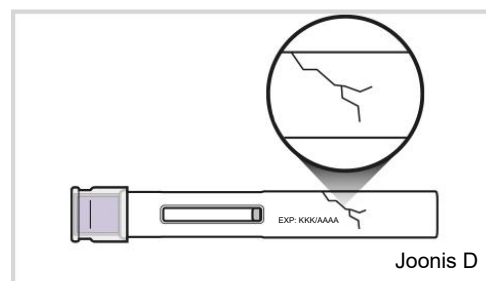
- Võtke OTULFI pen-süstel karbist välja.

Ärge eemaldage OTULFI pen-süstlilt läbipaistvat korki enne, kui olete valmis süstima, et vältida vigastusi.

2. samm **Kontrollige oma OTULFI pen-süstlit**

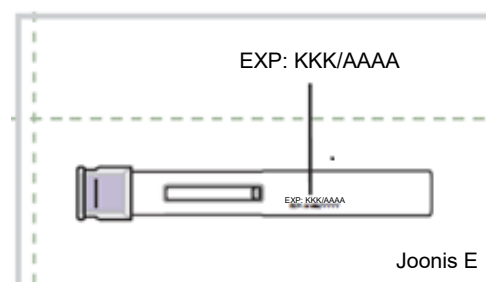
- Kontrollige OTULFI pen-süstlit, tehes kindlaks, et sellel ei ole pragusid ega vigastusi (vt **joonis D**).

Ärge kasutage OTULFI pen-süstlit, kui sellel on märke kahjustustest või see on maha kukkunud.



- Kontrollige OTULFI pen-süstli etiketti, tehes kindlaks, et:
 - Pen-süstlil on nimi OTULFI
 - OTULFI pen-süstlile märgitud annus on sama, nagu teile määratud.
 - OTULFI pen-süstlile märgitud kõlblikkusaeg (EXP) ei ole möödunud (vt **joonis E**).

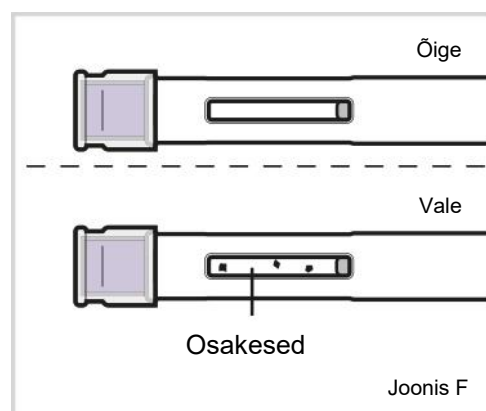
Ärge kasutage pen-süstlit, kui etiketile märgitud nimi ei ole OTULFI, annus ei ole see, mis teile on määratud, või kui etiketile märgitud kõlblikkusaeg on möödunud.



- Vaadelge vaateava kaudu ravimit. Veenduge, et see on selge ja värvitu kuni kergelt pruunikaskollane ega sisalda üldse osakesi (vt **joonis F**).

Märkus. Ravimis võib olla õhumulle.

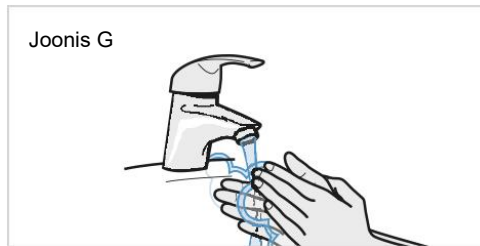
Ärge süstige OTULFI't, kui ravim on külmunud, hägune, selle värv on muutunud või selles on kogumikke või osakesi, sest sel juhul ei pruugi kasutamine olla ohutu. Helistage juhiste saamiseks oma arstile või apteekrile.



3. samm Peske käed

- Peske käed vee ja seebiga ning kuivatage puhta rätikuga (vt **joonis G**).

Joonis G



4. samm Valige süstekoht

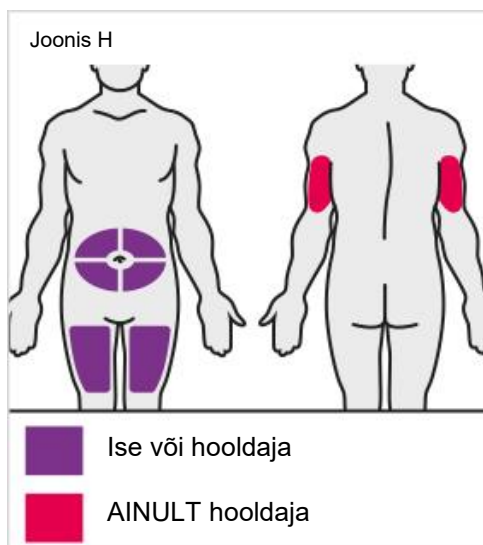
- Kui süstite ennast ise, võite kasutada järgmisi süstekohti:
 - Reie esikülge.
 - Kõht, välja arvatud 5 cm raadiuses ümber naba.
 - Kui teid süstib hooldaja, siis tema tohib kasutada ka õlavarre väliskülge (vt **joonis H**).

Märkus. Kasutage igaks süsteks kordamööda erinevaid süstekohti (nt teine jalg, kõhu teine pool jne).

Ärge süstige kohtadesse, kus nahk on valulik (hell), verevalumiga, punetav või kõvastunud.

Ärge süstige läbi riiete.

Joonis H



5. samm Puhastage süstekoht

- Pühkige nahka alkoholilapikesega kohas, kuhu soovite süstida, et seda puhastada (vt **joonis I**). Laske nahal kuivada.

Ärge puhuge peale ega puudutage süstekohta pärast puhastamist.

Joonis I



6. samm Tehke süste

Kui olete valmis süstima, võtke OTULFI pen-süstel kätte nii, et näete selgesti vaateava.

Teise käega tõmmake kindla liigutusega läbipaistev kork otse ära, vältides selle keeramist (vt **joonis J**).

Märkus. Nõelast võib väljuda paar tilka ravimit, see on normaalne.

Märkus. Kasutage OTULFI pen-süstlit **3 minuti jooksul** pärast läbipaistva korki eemaldamist, et vältida saastumist.

Ärge kunagi proovige panna läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi, isegi mitte süstimise lõpus.

Ärge puudutage nõelakatet (lillat värvi osa, mis asub OTULFI pen-süstli otsas), sest sedasi võite kogemata ennast nõelaga torgata.

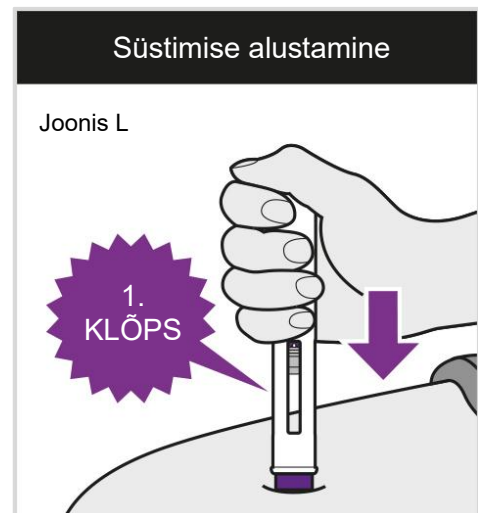
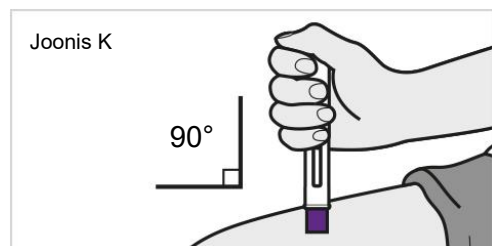
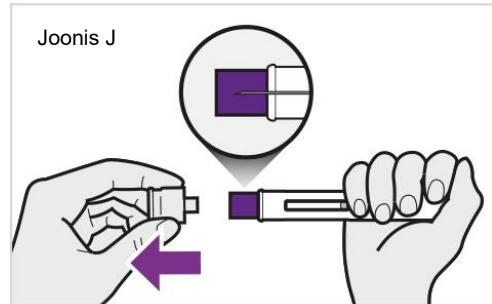
- Visake läbipaistev kork teravate esemete konteinerisse (vt **8. samm**).

Enne, kui alustate süstimist, lugege läbi kõik 6. sammu ülejäänud juhised, et te saaksite kindlasti kogu annuse.

- Seadke OTULFI pen-süstli lilla nõelakate otse vastu nahka, 90-kraadise nurga all. Veenduge, et näete vaateava (vt **joonis K**).

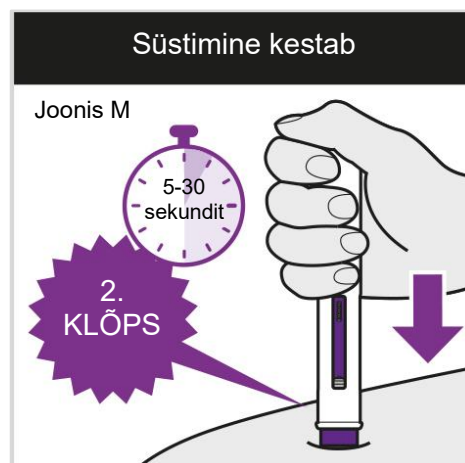
Märkus. Selleks, et süste läheks naha alla (rasvkoesse), jälgige, et te ei kallutaks OTULFI pen-süstlit.

- Ühe kindla liigutusega vajutage OTULFI pen-süstel kindlalt vastu nahka ja hoidke all, nii et kuulete **esimest klõpsu**. See tähendab, et süstimine on alanud (vt **joonis L**).
- Vaadake vaateavasse veendumaks, et lilla indikaator liigub süstimise ajal edasi.

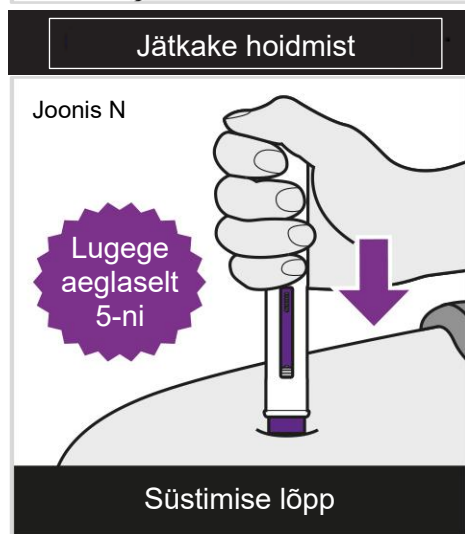


- Hoidke jätkuvalt OTULFI pen-süstlit vastu nahka ja kuulake, kuni kõlab **teine klõps**, mis tähendab, et süstimine on peaaegu lõppenud. Selleks võib kuluda **5 kuni 30 sekundit** (vt **joonis M**).

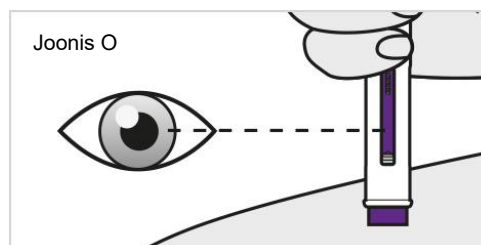
Ärge tõstke OTULFI pen-süstlit nahalt üles, kui kuulete teist klõpsu, sest kogu ravim ei pruugi olla veel süstitud.



- Pärast seda, kui kuulsite teist klõpsu, hoidke jätkuvalt OTULFI pen-süstlit paigal ja **lugege aeglaselt 5-ni** (vt **joonis N**).



- Hoides OTULFI pen-süstlit paigal, vaadake ja veenduge, et lilla indikaator on üleni vaateavas ega liigu enam (vt **joonis O**).



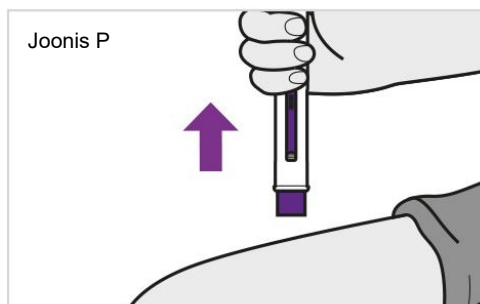
Ärge proovige süstimist korrata uue OTULFI pen-süstliga, kui lilla indikaator ei tulnud süstimise ajal lõpuni alla või kui te arvate, et ei saanud kogu süstet. Kui see juhtub, helistage oma arstile või apteekrile.

7. samm Tõmmake OTULFI pen-süstel nahast välja

- Kui süstimine on lõppenud, tõstke OTULFI pen-süstel otse nahalt üles (vt **joonis P**).

Märkus. Lilla nõelakate libiseb alla ja katab nõela.

Ärge pange läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi.



- Kui märkate süstekohal verd, vajutage nahale marli- või vatitupsuga, kuni veritsus peatub (vt **joonis Q**).

Ärge hõõruge süstek kohta.



- Visake kasutatud OTULFI pen-süstel ära, nagu on kirjeldatud **8. sammus** ja **joonisel R**.

8. samm OTULFI pen-süstli äraviskamine (hävitamine)

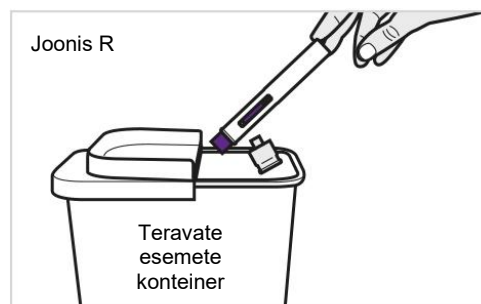
Kasutatud OTULFI pen-süstel ja läbipaistev kork tuleb panna torkekindlasse konteinerisse, nt teravate esemete konteinerisse kohe pärast kasutamist (vt **joonis R**).

Ärge pange läbipaistvat korki OTULFI pen-süstlile tagasi.

Ärge visake (hävitage) OTULFI pen-süstlit ära koos olmejäätmetega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal ja teravate esemete konteiner tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Antiseptilised lapid ja teised tarvikud võib hävitada koos olmejäätmetega.



Hoidke teravate esemete konteinerit alati lastele kättesaamatus kohas.

Hoidke OTULFI pen-süstlit ja kõiki ravimeid lastele kättesaamatus kohas.