

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa injektionestettä (5 mg/ml).

Ustekinumabi on monoklonaalinen ihmisen interleukiini (IL)-12/23 IgG1 κ -vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

26 ml liuosta sisältää 10,37 mg polysorbaatti 80:tä (E433), mikä vastaa 0,40 mg/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleankeltaista, ja sen pH on $5,7 \pm 0,2$.
Liuoksen osmolaliteetti on 230 - 270 mmol/kg

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten Crohnin tauti

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Lapsuusiän Crohnin tauti

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon pediatrialisille potilaille, joiden paino on vähintään 40 kg ja jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin tai biologisiin hoitoihin tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Haavaisten paksusuolitulehdus

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen haavaisten paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai biologisiin lääkevalmisteisiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Qoyvolma-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu käytettäväksi Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkärin ohjauksessa ja seurannassa. Qoyvolma-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, käytetään vain laskimoon annettavana induktioannoksena.

Annostus

Aikuiset

Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus

Qoyvolma-hoito aloitetaan painoon perustuvana kerta-annoksena laskimoon. Infuusioliuoksen valmistamiseen käytetään taulukossa 1 mainittu lukumäärä Qoyvolma 130 mg -injektiopulloja (ks. valmistaminen kohdasta 6.6).

Taulukko 1. Qoyvolma-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suosittelut annos ^a	Qoyvolma 130 mg -injektiopullojen lukumäärä
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Noin 6 mg/kg

Ensimmäinen ihon alle annettava annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Seuraavien ihon alle annettavien annosten annostus, ks. Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ustekinumabia ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Lapsuusiän Crohnin tauti (potilaiden paino vähintään 40 kg)

Qoyvolma-hoito aloitetaan painoon perustuvana kerta-annoksena laskimoon. Infuusioliuoksen valmistamiseen käytetään taulukossa 2 mainittu lukumäärä Qoyvolma 130 mg -injektiopulloja (ks. valmistaminen kohdasta 6.6).

Taulukko 2. Qoyvolma-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suosittelut annos ^a	Qoyvolma 130 mg -injektiopullojen lukumäärä
≥ 40 kg – ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Noin 6 mg/kg

Ensimmäinen ihon alle annettava annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Seuraavien ihon alle annettavien annosten annostus, ks. Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden Crohnin taudin tai alle 18 vuoden ikäisten lasten haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavissa.

Antotapa

Qoyvolma 130 mg on tarkoitettu annettavaksi vain laskimoon, ja se pitää antaa vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Ustekinumabi saattaa lisätä infektiovaaraa ja aktivoida latenteja infektioita uudelleen. Kliinisissä tutkimuksissa sekä psoriaasipotilailla valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia bakteeri-, sieni- ja virusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota, muita opportunistisia bakteeri-infektioita (mukaan lukien epätyypillinen mykobakteeri-infektio, listeriameningiitti, legionellakeuhkokuume ja nokardioosi), opportunistisia sieni-infektioita, opportunistisia virusinfektioita (mukaan lukien *herpes simplex 2* -viruksen aiheuttama aivotulehdus) ja loisinfektioita (mukaan lukien okulaarinen toksoplasmoosi).

Qoyvolma-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan sen antamista kroonista infektiota sairastaville tai toistuvia infektioita aiemmin sairastaneille potilaille (ks. kohta 4.3).

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektion mahdollisuus ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista. Qoyvolma-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Qoyvolma-valmisteen antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latenti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Qoyvolma-hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos hänelle ilmaantuu infektiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Qoyvolma-hoitoa saa antaa ennen kuin infektio on hoidettu.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten ustekinumabi, saattavat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä. Osalle ustekinumabihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista sekä psoriaasipotilaille, jotka olivat mukana valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa

tutkimuksessa, kehittyi ihon ja muita kuin ihon pahanlaatuisia kasvaimia (ks. kohta 4.8). Pahanlaatuisten kasvainten riski saattaa olla tavanomaista suurempi psoriaasipotilailla, jotka ovat saaneet sairautensa aikana hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiemmin todettu pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatkettiin sen jälkeen, kun heille oli kehittynyt pahanlaatuinen kasvain ustekinumabihoiton aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa Qoyvolma-hoidon antamista tälle potilasryhmälle.

Kaikkia potilaita, mutta erityisesti yli 60-vuotiaita potilaita, potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa, sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkäkestoista immuunisalpaajahoidoa, on seurattava ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyysoireet

Systeemiset

Vakavia yliherkkyysoireita, jotka joissakin tapauksissa ovat ilmaantuneet useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Anafylaksiaa ja angioedeemaa on esiintynyt. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai muu vakava yliherkkyysoire, asianmukainen hoito on aloitettava ja Qoyvolma-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8). Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita. Jos vakava tai henkeä uhkaava reaktio havaitaan, asianmukainen hoito on aloitettava ja ustekinumabihoito on lopetettava.

Hengitystiet

Allergista alveoliittia, eosinofiilista pneumoniamia ja ei-infektiivistä organisoituvaa pneumoniamia on raportoitu ustekinumabin käytössä myyntiluvan saamisen jälkeen. Kliinisiä oireita olivat mm. yskä, hengenahdistus ja interstitiaaliset infiltraatit, jotka ilmaantuivat 1–3 annoksen jälkeen. Vakavia seurauksia ovat olleet hengityksen vajaatoiminta ja sairaalahoidon pitkittyminen. Oireiden on raportoitu lieventyneen ustekinumabin käytön lopettamisen jälkeen ja joissakin tapauksissa kortikosteroidien annon jälkeen. Jos infektio on suljettu pois ja diagnoosi varmistuu, lopeta ustekinumabihoito ja aloita tarkoituksenmukainen hoito (ks. kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Myyntiluvan saamisen jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabilta altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Qoyvolma-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Qoyvolma-hoidon aikana suositellaan välttämään. Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältäviä rokotteita. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista ustekinumabihoitoa saavilla potilailla ei ole. Qoyvolma-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Qoyvolma-hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksen jälkeen. Lääkettä määräävän lääkärin on tarkistettava kyseisen rokotteiden valmisteyhteenvedosta rokotuksen jälkeiseen samanaikaiseen immunosuppressiolääkehoitoon liittyvät lisätiedot ja ohjeet.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabilta, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai

kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Qoyvolma-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältämättömiä rokotteita.

Pitkäkestoinen ustekinumabihoito ei vaimenna humoraalista immuunivastetta pneumokokkipolysakkaridi- tai tetanusrokotteille (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoiton tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Qoyvolma-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Qoyvolma-hoitoon siirrytään muiden immunosuppressiivisten biologisten lääkkeiden käytön jälkeen (ks. kohta 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumabihoitoa ei ole arvioitu potilailla, jotka ovat saaneet allergian siedätyshoitoa. Ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoiton jälkeen eksfoliativista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erythroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliativisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seurantaa tarkkailla erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Qoyvolma-hoito pitää lopettaa.

Lupuksen kaltaiset reaktiot

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien kutaanista lupus erythematosusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää. Jos potilaalle ilmaantuu leesioita, etenkin auringolle altistuneilla ihoalueilla, tai jos niihin liittyy nivelkipua, potilaan on hakeuduttava viipymättä lääkäriin hoitoon. Jos lupuksen kaltainen reaktio varmistuu, ustekinumabihoito pitää lopettaa ja asianmukainen hoito pitää aloittaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla ustekinumabia saaneilla potilailla ei havaittu hyväksytyjä käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kokonaiseroja valmisteiden tehossa ja turvallisuudessa nuorempiin potilaisiin nähden. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden vähäisen lukumäärän vuoksi ei kuitenkaan ollut mahdollista määrittää, eroaako heidän vasteensa nuoremmista potilaista. Koska iäkkäillä henkilöillä esiintyy yleensä enemmän infektioita, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Natriumsisältö

Qoyvolma sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Qoyvolma kuitenkin laimennetaan 0,9-prosenttiseen (9 mg/ml) natriumkloridi-infuusioliuokseen. Tämä tulee huomioida potilailla, joilla on ruokavalion natriumrajoitus (ks. kohta 6.6).

Polysorbaatti 80

Qoyvolma sisältää 10,37 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,40 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa Qoyvolma-hoidon aikana.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväsille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Vaiheen 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä selvitettiin psoriaasipotilaiden yleisimmin käyttämien samanaikaisten lääkitysten (esim. parasetamolin, ibuprofeenin, asetyylisalisyylihapon, metformiinin, atorvastatiinin, levotyrokseenin) vaikutusta ustekinumabin farmakokinetiikkaan. Näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu viitteitä yhteisvaikutuksista. Tämän analyysin perustana käytettiin sitä, että vähintään 100 potilasta (yli 5 % tutkitusta potilasjoukosta) sai kyseistä samanaikaista lääkitystä vähintään 90 % tutkimuksen ajasta. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin ja suun kautta otettavien kortikosteroidien samanaikainen anto nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tai nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden aiempi altistus tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α :n) estäjille tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden aiempi altistus biologisille lääkevalmisteille (eli TNF- α :n estäjille ja/tai vedolitsumabille) ei vaikuttanut ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimuksen ja aktiivista Crohnin tautia sairastavilla tutkittavilla tehdyn vaiheen 1 tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei annosta tarvitse muuttaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP450-substraatteja (ks. kohta 5.2).

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätty tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabivalmisteelle altistuneita raskauksia, joiden lopputulos tiedetään, mukaan lukien yli 450:stä ensimmäisen raskauskolmanneksen

aikana altistuneesta raskaudesta, eivät osoita vastasyntyneillä olevan lisääntyntä vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Saatavissa oleva kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Qoyvolma-valmisteen käyttöä on varotoimenpiteenä syytä välttää raskaana oleville naisille.

Ustekinumabi läpäisee istukan. Sitä on havaittu ustekinumabihoitoa raskauden aikana saaneille naispotilaille syntyneiden imeväisten seerumissa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kohdussa ustekinumabille altistuneilla imeväisillä voi syntymän jälkeen olla suurentunut infektioriski. Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Imetys

Kirjallisuudessa julkaistut suppeat tiedot viittaavat siihen, että ihmisellä erittyy hyvin pieniä ustekinumabimääriä rintamaitoon. Ei tiedetä, imeytyykö nielty ustekinumabi systeemisesti. Koska ustekinumabista saattaa aiheutua haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, päätös imetyksen lopettamisesta hoidon ajaksi ja 15 viikoksi hoidon jälkeen tai Qoyvolma-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Qoyvolma-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ustekinumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Ustekinumabihoitoon liittyvien aikuisilla tehtyjen kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloiduilla jaksoilla yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 5\%$:lla) olivat nenän ja nielun tulehdus ja päänsärky. Niiden katsottiin olevan useimmiten lieviä eivätkä ne edellyttäneet tutkimuslääkehoidon keskeyttämistä. Vakavin ustekinumabihoitoa koskeva raportoitu haittavaikutus on vakava yliherkkyysreaktio, anafylaksia mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa esitetyt turvallisuustiedot perustuvat 6 710 aikuispotilaan (joista 4 135 sairasti psoriaasia ja/tai nivelpsoriaasia, 1 749 sairasti Crohnin tautia ja 826 sairasti haavaista paksusuolitulehdusta) altistukseen ustekinumabille 14 vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksessa. Tiedoissa on mukana psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikainen vähintään 6 kuukauden (4 577 potilasta) tai vähintään 1 vuoden (3 648 potilasta) ustekinumabialtistus. 2 194 psoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavaa

potilasta altistui valmisteelle vähintään 4 vuoden ajan, kun taas 1 148 psoriaasia tai Crohnin tautia sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään viiden vuoden ajan.

Taulukossa 3 esitetään luettelo aikuisilla tehdyissä kliinisissä psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa esiintyneistä sekä markkinoille tulon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
Infektiot	Yleiset: ylähengitystieinfektiot, nenän ja nielun tulehdus, sinuiitti Melko harvinaiset: selluliitti, hammasinfektiot, vyöruusu (<i>herpes zoster</i>), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieninfektio
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset: yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien ihottuma, urtikaria) Harvinaiset: vakavat yliherkkyyssreaktiot (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset: masennus
Hermosto	Yleiset: huimaus, päänsärky Melko harvinaiset: kasvohalvaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset: suunielun kipu Melko harvinaiset: nenän tukkoisuus Harvinaiset: allerginen alveoliitti, eosinofiilinen pneumonia Hyvin harvinaiset: organisoituva pneumonia*
Ruoansulatuselimistö	Yleiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiiivinen dermatiitti, yliherkkyyssverisuonitulehdus Hyvin harvinaiset: rakkulainen pemfigoidi, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset: selkäkipu, lihassärky, nivelkipu Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset: väsymys, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu Melko harvinaiset: pistoskohdan reaktiot (kuten verenvuoto, verenpurkauma, kovettuma, turvotus ja kutina), voimattomuus

* Ks. kohta 4.4 Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyyssreaktiot

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden tai vakavien infektioiden yleisyys oli samankaltainen ustekinumabihoitoa saaneilla ja lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Näiden kliinisten tutkimusten lumelääkekontrolloidun jakson aikana infektioiden yleisyys oli ustekinumabihoitoa saaneilla 1,36 ja lumelääkehoitoa saaneilla 1,34 potilasvuotta kohden. Vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,03 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (30 vakavaa infektiota seurantajakson 930 potilasvuoden aikana) ja 0,03 lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (15 vakavaa infektiota seurantajakson 434 potilasvuoden aikana) (ks. kohta 4.4).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 227 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Infektioiden yleisyys oli 0,85 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa ja vakavien infektioiden yleisyys oli 0,02 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (289 vakavaa infektiota seurantajakson 15 227 potilasvuoden aikana). Raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, peräaukon paise, selluliitti, divertikuliitti, gastroenteriitti ja virusinfektiot.

Kliinisissä tutkimuksissa potilaille, joilla oli latentti tuberkuloosi ja jotka saivat samanaikaisesti isoniatsidihoitoa, ei kehittynyt tuberkuloosia.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten lumelääkekontrolloitujen jaksojen aikana pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,11 sataa potilasvuotta kohden (yksi potilas seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,23:een lumelääkehoitoa saaneilla (yksi potilas seurantajakson 434 potilasvuoden aikana). Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli 0,43 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (neljä potilasta seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,46:een lumelääkehoitoa saaneilla (kaksi potilasta seurantajakson 433 potilasvuoden aikana).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 205 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, raportoitiin 76 potilaalla, kun seuranta-aika oli 15 205 potilasvuotta (ilmaantuvuus 0,50 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa).

Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla oli verrattavissa väestössä keskimäärin odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen (vakioitu ilmaantuvuuden suhde/uku = 0,94 [95 %:n luottamusväli: 0,73; 1,18], korjattu iän, sukupuolen ja rodun mukaan).

Yleisimmin ilmaantuneita pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,46 sataa potilasvuotta kohden (69 potilasta seurantajakson 15 165 potilasvuoden aikana). Tyvi- ja okasolusyövän esiintyvyyden suhde (3:1) on verrannollinen koko väestössä odotettavissa olevaan suhteeseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyyss- ja infuusioreaktiot

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa induktiotutkimuksissa laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen ei raportoitu anafylaksiaa eikä muita vakavia infuusioreaktioita.

Näissä tutkimuksissa raportoitiin haittatapahtumia infuusion aikana tai tunnin kuluessa infuusion jälkeen 2,2 %:lla 785 lumelääkehoitoa saaneesta potilaasta ja 1,9 %:lla 790 potilaasta, jotka saivat ustekinumabia suositeltuna annoksena. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia infuusioon liittyviä reaktioita, mukaan lukien anafylaktisia reaktioita (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vähintään 6-vuotiaiden pediatrien potilaiden läiskäpsoriaasi

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla pediatriisilla potilailla. Ensimmäisessä tutkimuksessa 110 potilasta (ikä 12–17 vuotta) sai hoitoa enimmillään 60 viikon ajan, ja toisessa tutkimuksessa 44 potilasta (ikä 6–11 vuotta) sai hoitoa enimmillään 56 viikon ajan. Näistä kahdesta tutkimuksesta saatiin turvallisuutta koskevia tietoja enimmillään 1 vuoden ajalta, ja raportoidut haittavaikutukset olivat yleisesti samankaltaisia kuin aiemmissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.

Vähintään 40 kg:n painoisten pediatrien potilaiden Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivista Crohnin tautia sairastavilla pediatriisilla potilailla yhdessä vaiheen 1 tutkimuksessa viikkoon 240 saakka ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa viikkoon 52 saakka. Tämän kohortin (n = 71) turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka havaittiin aiemmissa tutkimuksissa Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu kerta-annoksina enintään 6 mg/kg laskimoon eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaan tilan seurantaa haittavaikutusten oireiden ja merkkien havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät. ATC-koodi: L04AC05.

Qoymolma on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Ustekinumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1κ-vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti ihmisen sytokiiniin interleukiini-12:n (IL-12:n) ja interleukiini-23:n (IL-23:n) yhteiseen p40-proteiinin alayksikköön. Ustekinumabi estää ihmisen IL-12:n ja IL-23:n biologista aktiivisuutta estämällä p40:ää sitoutumasta IL-12Rβ1-reseptoriproteiiniin, jota esiintyy immuunisolujen pinnalla. Ustekinumabi ei voi sitoutua IL-12:een tai IL-23:een, joka on jo sitoutunut solun pinnalla olevaan IL-12Rβ1-reseptoriin. Siksi ustekinumabi ei todennäköisesti lisää IL-12- ja/tai IL-23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiineja, joita aktivoidut antigeeniä sisältävät solut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, erittävät, ja molemmat sytokiinit osallistuvat immuunijärjestelmän toimintaan. IL-12 stimuloi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja edistää CD4+ T-solujen differentiaatiota auttaja-T-solu tyypin 1 (Th1) -

fenotyyppiä, ja IL-23 indusoi auttaja-T-solun tyyppi 17 (Th17) -välitteistä aktivaatiota. IL-12:n ja IL-23:n poikkeava säätely liittyy kuitenkin immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten psoriaasiin, nivelpsoriaasiin, Crohnin tautiin ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa, Crohnin taudissa ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa katkaisemalla Th1- ja Th17-sytokiinireittien aktiivisuuden, joilla on keskeinen merkitys näiden sairauksien patologiassa.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan. CRP:tä arvioitiin jatkotutkimuksen aikana, ja ylläpitovaiheessa havaitut vähenemät säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten CRP:tä ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan ja jatkotutkimuksen viikkoon 200 saakka.

Immunisaatio

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa ustekinumabihoitoa vähintään 3,5 vuoden ajan saaneilla aikuispotilailla esiintyi samankaltaisia vasta-ainevasteita sekä pneumokokkipolysakkaridi- että tetanusrokotteille kuin psoriaasipotilaiden verrokkiryhmällä, joka ei saanut systeemistä hoitoa. Niiden aikuispotilaiden osuudet olivat samankaltaiset, joille kehittyi pneumokokilta ja tetanukselta suojaava vasta-ainepitoisuus, ja vasta-ainetitterit olivat samankaltaiset sekä ustekinumabihoitoa saaneilla että verrokkipotilailla.

Kliininen teho

Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeasteisesti aktiivista Crohnin tautia (Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavat CDAI-pisteet [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 , mutta ≤ 450). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kaksi 8 viikon mittaista induktiotutkimusta (UNITI-1 ja UNITI-2), joissa valmiste annettiin laskimoon. Tätä seurasi 44 viikon mittainen satunnaistettu ylläpitohoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (IM-UNITI), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa 52 viikon ajan.

Induktio- ja ylläpitotutkimuksissa oli mukana 1 409 potilasta (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Kummankin induktiotutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen vasteen (joksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 100 pistettä) saaneiden tutkittavien osuus viikolla 6. Hoidon tehoa koskevia tietoja kerättiin ja analysoitiin kummassakin tutkimuksessa viikkoon 8 saakka. Samanaikaisiksi hoidoiksi sallittiin suun kautta otettavat kortikosteroidit, immunitettia muuntavat lääkevalmisteet, aminosalisylaatit ja antibiootit, ja 75 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annos jotakin seuraavista: suhteutettu suositusannos noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannos ustekinumabia tai lumelääkettä.

Tutkimuksessa UNITI-1 mukana olleiden potilaiden aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Potilaista noin 48 %:lla yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito oli epäonnistunut, ja 52 %:lla kaksi tai kolme aiempaa TNF- α :n estäjähoitoa oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa alkuvaiheen vaste oli riittämätön (ei primaaria vastetta) 29,1 %:lla potilaista, vasteen saamisen jälkeen vaste oli hävinnyt, (ei sekundaarista vastetta) 69,4 %:lla potilaista ja TNF- α :n estäjähoitoa ei ollut sietänyt 36,4 % potilaista.

Tutkimuksen UNITI-2 potilailla vähintään yksi tavanomainen hoito, mukaan lukien kortikosteroidit tai immunitaattia muuntavat lääkevalmisteet, oli epäonnistunut. Potilaat joko eivät olleet aiemmin saaneet TNF- α :n estäjiä (68,6 %) tai olivat saaneet niitä aiemmin eikä hoito ollut epäonnistunut (31,4 %).

Sekä tutkimuksessa UNITI-1 että UNITI-2 merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli saanut kliinisen vasteen ja saavuttanut remission verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 4). Kliininen vaste ja remissio olivat jo viikolla 3 merkittäviä ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne paranivat edelleen viikkoon 8 saakka. Näissä induktiotutkimuksissa teho oli parempi ja säilyi paremmin suhteutettua annosta saaneen ryhmän potilailla verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään. Tämän vuoksi laskimoon annettavaksi induktioannokseksi suositellaan suhteutettua annostusta.

Taulukko 4. Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI-2

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Lumelääke N = 247	Suosittelusta ustekinumabi- annos N = 249	Lumelääke N = 209	Suosittelusta ustekinumabi- annos N = 209
Kliininen remissio, viikko 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Kliiniseksi remissioksi määritellään CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

70 pisteen vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 70 pistettä

* TNF- α :n estäjähoidon epäonnistuminen

** Tavanomaisen hoidon epäonnistuminen

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ylläpitohoitoa selvittäneessä tutkimuksessa (IM-UNITI) oli mukana 388 potilasta, jotka saivat 100 pisteen kliinisen vasteen tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi-induktiohoidon viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitona ihon alle joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (suositeltu ylläpitoannostus, ks. Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

Kliininen remissio ja vaste olivat säilyneet viikolla 44 huomattavasti suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (ks. taulukko 5).

Taulukko 5. Kliinisen vasteen ja remission säilyminen tutkimuksessa IM-UNITI (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke*	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Kliininen remissio	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Kliininen vaste	44 %	59 % ^b	58 % ^b

	Lumelääke*	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Kliininen vaste ilman kortikosteroidien käyttöä	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Kliininen vaste, jos:			
potilas oli remissiossa ylläpitohoidon alkaessa	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
potilas ei ollut aiemmin saanut TNF- α :n estäjiä	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Kliiniseksi remissioksi määriteltiin CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

* Lumelääkeryhmän potilaat olivat saaneet vasteen ustekinumabihoitoon ja heidät oli satunnaistettu lumelääkehoitoon ylläpito hoidon alkaessa.

[†] Potilaat, joilla oli 100 pisteen kliininen vaste ustekinumabihoitoon ylläpito hoidon alkaessa

[‡] Potilaat, joiden tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta hoito TNF- α :n estäjillä ei ollut epäonnistunut

[§] Potilaat, jotka eivät reagoineet TNF- α :n estäjähoitoon/sietäneet TNF- α :n estäjähoitoa

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nimellisesti merkitsevä (p < 0,05)

Tutkimuksen IM-UNITI 129 potilaasta 29 potilaan vaste ustekinumabille ei säilynyt, kun he saivat hoitoa 12 viikon välein, joten heidän ustekinumabiannostuksensa voitiin muuttaa annettavaksi 8 viikon välein. Vasteen häviämiseksi määriteltiin CDAI-pisteet $\geq$ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen $\geq$ 100 pistettä lähtötilanteesta. Näistä potilaista 41,4 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat, jotka eivät induktiotutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI-2 olleet saaneet kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon viikolla 8 (476 potilasta), siirtyivät ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen (IM-UNITI) satunnaistamattomaan osioon ja saivat silloin 90 mg:n ustekinumabi-injektion ihon alle. Kahdeksan viikkoa myöhemmin 50,5 % potilaista sai kliinisen vasteen ja jatkoi ylläpitohoitoa 8 viikon välein. Näistä ylläpitohoitoa jatkaneista potilaista valtaosalla (68,1 %) vaste säilyi ja valtaosa saavutti remission (50,2 %) viikolla 44, joten potilaiden osuudet olivat samankaltaiset kuin ustekinumabi-induktiohoitoon sen alussa vasteen saaneilla.

Niistä 131 potilaasta, jotka saivat vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon ja satunnaistettiin ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen alussa lumelääkeryhmään, 51 potilasta menetti sen jälkeen vasteen ja sai 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein. Valtaosalla potilaista, jotka menettivät vasteen ja aloittivat ustekinumabihoidon uudelleen, tämä tapahtui 24 viikon induktioinfusiohoidon aikana. Näistä 51 potilaasta 70,6 % saavutti kliinisen vasteen ja 39,2 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa ensimmäisen ihon alle annetun ustekinumabiannoksen jälkeen.

Tutkimuksen IM-UNITI potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa viikkoon 44 saakka, saivat jatkaa hoitoa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen mukaan tulleilla ja ustekinumabihoitoa saaneilla 567 potilaalla kliininen remissio ja vaste säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka sekä niillä, joiden hoito TNF:n estäjillä epäonnistui, että niillä, joilla tavanomaiset hoidot epäonnistuivat.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavat potilaat saivat hoitoa 5 vuoteen saakka, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskopia

252 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa osatutkimukseen soveltuva endoskopiolla todettava taudin aktiivisuus, limakalvoa tutkittiin endoskopiassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli SES-CD-pisteiden (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) muutos lähtötilanteesta, haavaumien esiintymistä/kokoa kuvaavat yhteispisteet viidellä ileumin ja koolonin alueella, haavaumien peittämän limakalvon pinta-alan osuus, limakalvon pinta-alan osuus, jossa muita muutoksia, sekä ahtaumien/striktuuriden esiintyminen/tyyppi. SES-CD-pisteiden muutos laskimoon annetun induktiokerta-annoksen jälkeen oli viikolla 8 suurempi ustekinumabiryhmässä ($n = 155$, keskimuutos = -2,8) kuin lumelääkeryhmässä ($n = 97$, keskimuutos = -0,7, $p = 0,012$).

Fisteleissä todettava vaste

Niiden potilaiden osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa vuotavia fisteleitä (8,8 %; $n = 26$), 12 potilasta 15 ustekinumabihoitoa saaneesta potilaasta (80 %) saavutti fistelivasteen 44 viikon aikana (fistelivasteeksi määriteltiin vuotavien fisteleiden lukumäärän väheneminen ≥ 50 % induktiotutkimuksen lähtötilanteesta) verrattuna 5 potilaaseen 11 lumelääkettä saaneesta (45,5 %).

Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla kyselyllä (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ja SF-36-kyselyllä. Tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 viikolla 8 todettiin, että ustekinumabia saavien potilaiden IBDQ-kokonaispisteet ja SF-36-kyselyn mielenterveyttä koskevan osion yhteispisteet (Mental Component Summary Score) sekä tutkimuksen UNITI-2 SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteispisteet (Physical Component Summary Score) olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ja parantuneet kliinisesti merkittävästi lumevalmisteeseen verrattuna. Pisteiden paraneminen säilyi IM-UNITI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka yleensä paremmin ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Terveysten liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavainen paksusuolitulehdus

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeasteisesti aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-pistemäärä 6–12; endoskopiaosa-alueen pistemäärä ≥ 2). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi induktiotutkimus (eli UNIFI-I), jossa valmiste annettiin laskimoon. Hoitoa annettiin enintään 16 viikkoa, ja sitä seurasi 44 viikon pituinen satunnaistettu ylläpito-hoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (eli UNIFI-M), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa vähintään 52 viikon ajan.

Tutkimusten UNIFI-I ja UNIFI-M esitetyt tehon tulokset perustuivat endoskopioiden keskitettyyn tarkasteluun.

UNIFI-I-tutkimuksessa oli mukana 961 potilasta. Induktio-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, jotka olivat kliinisessä remissiassa viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annoksena joko suhteutetun suositusannoksen noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannoksen ustekinumabia tai lumelääkettä.

Suun kautta otettavien kortikosteroidien, immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja aminosalisylaattien samanaikainen käyttö oli sallittua, ja 90 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden aiempi tavanomainen hoito (kortikosteroidit tai immuniteettia muuntavat lääkevalmisteet) tai hoito vähintään yhdellä biologisella lääkevalmisteella (jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi) piti olla epäonnistunut. 49 %:lla potilaista oli epäonnistunut tavanomainen hoito, mutta ei biologinen lääkehoito (näistä 94 % ei ollut aiemmin saanut biologisia lääkevalmisteita). 51 %:lla potilaista oli epäonnistunut jokin biologinen lääkehoito tai potilas ei ollut sietänyt sitä. Noin 50 %:lla potilaista oli epäonnistunut vähintään yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito (näistä 48 % ei ollut saanut primaarivastetta), ja 17 %:lla oli epäonnistunut vähintään yksi TNF- α :n estäjähoito ja vedolitsumabihoito.

UNIFI-I-tutkimuksessa merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 8 verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 6). Aikaisimmalla sovitulla tutkimuskäynnillä jo viikolla 2 ja jokaisella tutkimuskäynnillä sen jälkeen verenvuotoa peräsuolesta ei ollut tai ulostustiheys oli normalisoitunut suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Osittaisissa Mayo-pisteissä ja oireenmukaisessa remissiossa havaittiin jo viikolla 2 merkittäviä eroja ustekinumabin ja lumelääkkeen välillä.

Suhteutettua annosta (6 mg/kg) saaneessa ryhmässä teho oli valikoitujen päätetapahtumien osalta parempi verrattuna 130 mg:n annoksiin saaneeseen ryhmään, joten suhteutettua annostusta suositellaan laskimoon annettavaksi induktioannokseksi.

Taulukko 6. Yhteenveto keskeisistä tehon päätetapahtumista UNIFI-I-tutkimuksissa (viikko 8)

	Lumelääke N = 319	Suosittelun ustekinumabian nos[‡] N = 322
Kliininen remissio*	5 %	16 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Kliininen vaste[§]	31 %	62 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Limakalvon paraneminen[†]	14 %	27 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Oireenmukainen remissio[‡]	23 %	45 % ^b
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen[‡]	8 %	21 % ^b

[‡] Taulukossa 1 mainitun paimoon perustuvan annostuksen mukainen ustekinumabian infuusio.

* Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .

§ Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän pieneneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä, kun joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

‡ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.

† Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.

‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.

‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

^a $p < 0,001$

^b Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)

^c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

UNIFI-M-tutkimuksessa arvioitiin 523 potilasta, jotka saivat kliinisen vasteen UNIFI-I-tutkimuksessa laskimoon annettuun ustekinumabikerta-annokseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle ylläpitoannoksena joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (ks. suositellut ylläpitoannokset Qoyvolma-injektionesteeseen, liuoksen

(injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvetodan kohdasta 4.2).

Merkittävästi suurempi osa kummankin ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 44 verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään (ks. taulukko 7).

Taulukko 7. Yhteenveto keskeisistä tehon mittareista UNIFI-M-tutkimuksessa (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen käytön aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke* N = 175	90 mg ustekinumabi a 8 viikon välein N = 176	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 172
Kliininen remissio**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Kliinisen vasteen säilyminen viikkoon 44 saakka [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [‡]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Limakalvon paraneminen [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Kliinisen remission säilyminen viikkoon 44 saakka [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa [£]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Pysyvä remissio [†]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Oireenmukainen remissio [†]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen [†]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

-
- * Laskimoon annettuun ustekinumabiin saadun vasteen jälkeen.
 - ** Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .
 - § Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän väheneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä sekä joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
 - ¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.
 - † Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.
 - £ Kliinisen remission säilymiseksi viikkoon 44 saakka määritellään kliinisessä remissiossa olevien potilaiden kliinisen remission säilyminen lähtötilanteesta viikkoon 44.
 - € Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroidihoitoa määriteltiin viikolla 44 kliinisessä remissiossa olleet potilaat, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja.
 - l Pysyväksi remissioksi määriteltiin osittainen Mayo-remissio ≥ 80 %:ssa kaikista viikkoa 44 edeltävistä käynneistä ja osittainen Mayo-remissio viimeisellä käynnillä (viikko 44).
 - ‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.
 - † Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
 - a $p < 0,001$
 - b $p < 0,05$
 - c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)
 - d Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)
 - e Ei tilastollisesti merkitsevä

Ustekinumabin hyödyllinen vaikutus kliiniseen vasteeseen, limakalvon paranemiseen ja kliiniseen remissioon havaittiin induktio- ja ylläpito-hoidossa sekä potilailla, joilla tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ollut epäonnistunut, että potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut, mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta hoitoon TNF- α :n estäjillä. Induktiohoidossa havaittiin hyödyllinen vaikutus myös potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä ja vedolitsumabihoito oli epäonnistunut. Potilaiden lukumäärä tässä osajoukossa oli kuitenkin liian pieni, jotta hoidon hyödyistä ylläpito-hoidon aikana voitaisiin tässä potilasryhmässä tehdä varmoja päätelmiä.

Viikolla 16 vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon saaneet

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut vastetta UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, saivat 90 mg ustekinumabia ihon alle viikolla 8 (36 % potilaista). Näistä potilaista 9 % niistä, jotka satunnaistettiin alkuvaiheessa saamaan suositeltua induktioannosta, saavutti kliinisen remission ja 58 % sai kliinisen vasteen viikolla 16.

Potilaat, joilla ei ollut kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, mutta oli vaste viikolla 16 (157 potilasta), siirtyivät UNIFI-M-tutkimuksen satunnaistamattomaan osioon ja jatkoivat hoitoa ylläpitoannostuksella 8 viikon välein. Valtaosalla näistä potilaista (62 %) vaste säilyi, ja 30 % saavutti remission viikolla 44.

Jatkotutkimus

UNIFI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka mukana olleet potilaat soveltuivat jatkamaan hoitoa jatkotutkimuksessa. Niillä 400 potilaalla, jotka tulivat jatkotutkimukseen mukaan ja saivat siinä ustekinumabihoitoa 12 viikon tai 8 viikon välein, oireet pysyivät remissiossa yleensä viikkoon 200 saakka, jos tavanomainen hoito (mutta ei biologinen hoito) oli epäonnistunut ja jos biologinen hoito oli epäonnistunut, mukaan lukien jos sekä TNF:n estäjähoito että vedolitsumabihoito olivat epäonnistuneet. Niistä potilaista, jotka saivat ustekinumabihoitoa 4 vuoden ajan ja jotka arvioitiin ylläpito-hoidon 200 viikon aikapisteessä käyttämällä täyttä Mayo-pisteytystä, 74,2 %:lla (69 tutkittavalla 93:sta) limakalvojen paraneminen oli säilynyt ja 68,3 %:lla (41 tutkittavalla 60:sta) kliininen remissio oli säilynyt.

Turvallisuusanalyysissä oli mukana 457 potilasta (1 289,9 henkilövuotta), joita seurattiin viikkoon 220 saakka. Siinä todettiin, että viikoilla 44–220 turvallisuusprofiili oli verrattavissa viikkoon 44 saakka havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavat potilaat saivat hoitoa enimmillään 4 vuoden ajan, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskooppinen normalisoituminen

Endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0, ja se havaittiin UNIFI-I-tutkimuksessa jo viikolla 8. UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 endoskooppisen normalisoitumisen oli saavuttanut 24 % ustekinumabia 12 viikon välein saaneista ja 29 % ustekinumabia 8 viikon välein saaneista potilaista verrattuna 18 %:iin lumelääkeryhmän potilaista.

Limakalvon histologinen ja histologis-endoskooppinen paraneminen

Histologista paranemista (määriteltiin neutrofiilien infiltraatioksi < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoa eikä eroosiota, haavaumia eikä granulaatiokudosta) arvioitiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44. Viikolla 8 laskimoon induktiohoitona annetun kerta-annoksen jälkeen merkittävästi suurempi osa suositeltua annosta saaneen ryhmän potilaista saavutti histologisen paranemisen (36 %) verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (22 %). Viikolla 44 tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen merkittävästi useammalla histologisesti parantuneella potilaalla ustekinumabia 12 viikon välein (54 %) ja 8 viikon välein (59 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (33 %) verrattuna.

Limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen yhdistetyksi päätetapahtumaksi määriteltiin tutkittavat, joilla limakalvo oli parantunut ja jotka olivat myös parantuneet histologisesti UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 arvioituna. Ustekinumabia suositusannoksina saaneilla potilailla todettiin viikolla 8 merkittävää edistymistä limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen päätetapahtumassa lumehoitoryhmään (9 %, ustekinumabiryhmässä 18 %) verrattuna. Tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen viikolla 44 merkittävästi useammalla potilaalla, joiden limakalvo oli histologis-endoskooppisesti parantunut, ustekinumabia 12 viikon välein (39 %) ja 8 viikon välein (46 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (24 %) verrattuna.

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyllä sekä SF-36-kyselyllä ja EuroQoL-5D (EQ-5D) -mittarilla.

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 merkittävästi suurempaa ja kliinisesti merkitsevää paranemista IBDQ-kokonaispistemäärässä, EQ-5D-mittarilla ja EQ-5D-mittarin VAS-asteikolla sekä SF-36-kyselyn mielialaosion yhteenvetopistemäärässä (Mental Component Summary Score) ja SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteenvetopistemäärässä (Physical Component Summary Score) lumelääkehoitoon verrattuna. Tällainen paraneminen säilyi UNIFI-M-tutkimuksessa ustekinumabia saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka. IBDQ-kokonaispistemäärällä ja SF-36-kyselyllä mitattu terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 200 saakka.

Työkyvyn kokonaisheikkenemisen huomattavampana vähenemisenä arvioitu työn tuottavuus parani ja WPAI-GH-kyselyllä arvioitu aktiivisuuden väheneminen korjautui ustekinumabia saaneilla potilailla merkittävästi enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Sairaalahoito ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvät leikkaukset

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja, oli UNIFI-I-tutkimuksen viikkoon 8 saakka huomattavasti pienempi ustekinumabia suositusannoksina saaneen ryhmän tutkittavilla (1,6 %, 5/322) kuin lumelääkeryhmän tutkittavilla (4,4 %, 14/319). Yhdellekään tutkittavalle ei tehty haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia ustekinumabia induktiohoitoon suositusannoksina saaneessa ryhmässä verrattuna 0,6 %:iin (2/319) tutkittavista lumelääkeryhmässä.

Yhdistettyjen ustekinumabiryhmien tutkittavilla oli UNIFI-M-tutkimuksen viikkoon 44 saakka huomattavasti vähemmän haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja (2,0 %, 7/348) verrattuna lumelääkeryhmän tutkittaviin (5,7 %, 10/175). Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia tehtiin viikkoon 44 saakka lukumääräisesti harvemmillä ustekinumabiryhmän tutkittavilla (0,6 %, 2/348) lumelääkeryhmän tutkittaviin verrattuna (1,7 %, 3/175).

Immunogeenisuus

Ustekinumabihoidon aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ustekinumabille. Tällaiset vasta-aineet ovat useimmiten neutraaloivia. Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista. Tehon heikkenemistä ei ole havaittu. Ustekinumabivasta-aineiden esiintymisen ja injektio kohdan reaktioiden esiintyvyyden välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Lapsuusiän Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa 48 pediatriassa potilaalla, joiden paino oli vähintään 40 kg, selvitettiin vaiheen 3 monikeskustutkimuksen (UNITI-Jr) välianalyysissä. Tutkimuksessa oli mukana pediatria potilaita, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasta asteisesti aktiivinen Crohnin tauti (määriteltiin lapsuusiän Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavaksi PCDAI-pisteiksi [Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30), 52 hoitoviikon ajan (8 viikkoa induktiohoitoa ja 44 viikkoa ylläpitohoitoa). Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla joko ei ollut riittävää vastetta Crohnin tautiin aiemmin annettuun biologiseen hoitoon tai muuhun tavanomaiseen hoitoon tai he eivät olleet sietäneet niitä. Tutkimukseen kuului avoin induktiohoito noin 6 mg/kg kerta-annoksella ustekinumabia laskimoon (ks. kohta 4.2), minkä jälkeen annettiin satunnaistettuna, kaksoissokkoutettuna ihon alle annettavana ylläpitohoitona 90 mg ustekinumabia joko 8 viikon välein tai 12 viikon välein.

Tehoa koskevat tulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiksi ≤ 10). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin kliininen remissio, oli 52,1 % (25/48), joka on verrannollinen sen osuuden kanssa, joka havaittiin aikuisilla tehdyissä vaiheen 3 ustekinumabitutkimuksissa.

Kliininen vaste havaittiin jo niin varhain kuin viikolla 3. Niiden potilaiden osuus, joilla oli kliininen vaste viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiden pienenemiseksi > 12,5 pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteiksi enintään 30), oli 93,8 % (45/48).

Taulukossa 8 esitetään toissijaisten päätetapahtumien analyysit ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka.

Taulukko 8. Yhteenveto toissijaisista päätetapahtumista ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka

	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein N = 23	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 25	Potilaiden kokonaislukumäärä N = 48
Kliininen remissio *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kliininen remissio potilailla, joilla oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Kliininen vaste †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskooppinen vaste ‡	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

-
- * Kliiniseksi remissioksi on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä.
 - § Remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä ja ei kortikosteroideja vähintään 90 päivään ennen viikkoa M-44.
 - † Kliiniseksi vasteeksi on määritelty PCDAI-pisteiden pieneneminen $\geq 12,5$ pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteet enintään 30.
 - ‡ Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden pieneneminen ≥ 50 % tai SES-CD-pisteet ≤ 2 potilailla, joiden lähtötilanteen SES-CD-pisteet olivat ≥ 3 .

Antotiheyden muuttaminen

Potilaille, jotka siirtyivät ylläpitohoito-ohjelmaan ja joiden vaste PCDAI-pisteiden perusteella hävisi, soveltui annoksen muuttaminen. Potilaat joko siirtyivät 12 viikon välein annettavasta hoidosta 8 viikon välein annettavaan hoitoon tai jatkoivat 8 viikon välein annettavaa hoitoa (lumemuutos). Kahdella potilaalla annosten antoväliä lyhennettiin. Näistä potilaista 100 %:lla (2/2) todettiin kliininen remissio 8 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Induktiohoito-ohjelman ja kummankin ylläpitohoito-ohjelman turvallisuusprofiili vähintään 40 kg:n painoisilla pediatriisilla potilailla oli verrannollinen aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla potilailla varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Seerumin ja ulosteiden tulehdusmerkkiaineet

Ylläpitohoitoviikolla 44 C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -11,17 mg/l (24,159) ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -538,2 mg/kg (1271,33).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

IMPACT-III-kyselyn kokonaispisteet ja kaikki osa-alueet (suolisto-oireet, väsymykseen liittyvät systeemiset oireet ja hyvinvointi) osoittivat voinnin kliinisesti merkittävää kohentumista 52 viikon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Seerumissa olevan ustekinumabin huippupitoisuuden mediaani havaittiin 1 tunti infuusiona laskimoon annetun suositellun induktioannoksen jälkeen, ja se oli Crohnin tautia sairastavilla potilailla 126,1 µg/ml ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla 127,0 µg/ml.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakaantumistilavuuden mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 57–83 ml/kg.

Biotransformaatio

Ustekinumabin metaboliareittiä ei tunneta tarkkaan.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 1,99–2,34 ml/vrk/kg. Ustekinumabin puoliintumisaajan ($t_{1/2}$) mediaani oli haavaista paksusuolitulehdusta, psoriaasia, nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia sairastavilla potilailla noin 3 viikkoa, ja se vaihteli eri psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa 15 vuorokaudesta 32 vuorokauteen.

Lineaarisuus

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) ustekinumabille suureni psoriaasipotilailla suunnilleen suhteessa annokseen laskimoon annettujen 0,09–4,5 mg/kg kerta-annosten jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Laskimoon annettavalla ustekinumabilla ei ole tehty erityisiä iäkkäitä ja alle 40 kg:n painoisia pediatria potilaita koskevia tutkimuksia.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla eroihin ustekinumabin puhdistumassa vaikuttivat potilaan paino, seerumin albumiinipitoisuus, sukupuoli ja vasta-aineet ustekinumabille, mutta paino oli pääasiallinen jakautumistilavuuteen vaikuttava korreloiva tekijä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla puhdistumaan vaikuttivat lisäksi C-reaktiivinen proteiini, TNF- α -estäjähoidon epäonnistuminen ja rotu (aasialainen tai muu kuin aasialainen). Näiden korreloivien tekijöiden vaikutus kunkin farmakokineettisen parametrin tyypilliseen arvoon tai viitearvoon oli $\pm 20\%$, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immunitettia muuntavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi ustekinumabialistukseen.

CYP450-entsyymien säätely

IL-12:n tai IL-23:n vaikutusta CYP450-entsyymien säätelyyn tutkittiin *in vitro* -tutkimuksessa ihmisen maksasoluilla, ja siinä todettiin, että IL-12 ja/tai IL-23 eivät pitoisuuksina 10 ng/ml muuttaneet ihmisen CYP450-entsyymien aktiivisuutta (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4; ks. kohta 4.5).

Avoin vaiheen 1 yhteisvaikutustutkimus CNT01275CRD1003 tehtiin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla (n = 18) ja siinä arvioitiin ustekinumabin vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien aktiivisuuteen induktioannoksen ja ylläpitoannoksen jälkeen. Crohnin tautia sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa seuraaville aineille, kun niitä käytettiin samanaikaisesti hyväksytyjen suositeltujen ustekinumabiannosten kanssa: kofeiini (CYP1A2:n substraatti), varfariini (CYP2C9:n substraatti), omepratsoli (CYP2C19:n substraatti), dekstrometorfaani (CYP2D6:n substraatti) tai midatsolaami (CYP3A:n substraatti) (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Seerumin ustekinumabipitoisuudet vähintään 40 kg:n painoisilla pediatria Crohnin tautia sairastavilla potilailla, jotka saivat hoitoa suositeltuna painonmukaisena annoksena, olivat yleensä verrannolliset ustekinumabipitoisuuksien kanssa niillä Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla, jotka saivat aikuisten painoon perustuvan annoksen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, kehitys- ja lisääntymistoksisuutta, farmakologista turvallisuutta koskevat arviot mukaan lukien, koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan (esim. elintoksisuuteen) ihmisille. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen eikä syntymävikoihin tai kehitystoksisuutta havaittu. Kun hiirille annettiin IL-12/23:n kaltaisia vasta-aineita, haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu.

Eläinkokeissa käytetyt annokset olivat enintään noin 45 kertaa suurempia kuin psoriaasipotilaille annettavaksi tarkoitettu suurin vastaava annos ja ne saivat apinoiden seerumissa aikaan huippupitoisuuden, joka oli yli 100-kertainen ihmisillä havaittuun pitoisuuteen nähden.

Ustekinumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, koska ei ole käytettävissä asianmukaisia tutkimusmalleja vasta-aineelle, johon ei liity ristireaktioita jyrsijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti (E385)
L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Qoyvolma-valmisteen saa laimentaa vain 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuokseen. Qoyvolma-valmistetta ei saa antaa laskimoon saman letkun kautta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

4 vuotta
Ei saa jäätyä.

Yksittäisiä injektiopulloja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, suojassa valolta, yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin injektiopullo otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Milloin tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä injektiopulloa ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä injektiopullo.

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 48 tuntia jäähdytetyissä olosuhteissa tai huoneenlämmössä (enintään 25 °C). Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitäisi käyttää heti, ellei laimennusmenetelmä sulje pois mikrobikontaminaation riskiä. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Yksittäisiä injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) (ks. kohta 6.3).

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

26 ml liuosta 30 ml:n tyyppin I lasia olevassa injektiopullossa, joka on suljettu päällystetyllä butyylikumitulpalla. Qoyvolma-pakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Qoyvolma-injektiopullon sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkasta tai

hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleankeltaista. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita.

Laimentaminen

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava ja valmistettava Qoyvolma-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, aseptista tekniikkaa noudattaen.

1. Laske Qoyvolma-annos ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä potilaan painon perusteella (ks. kohta 4.2, taulukko 1). Yksi 26 ml:n Qoyvolma-injektioipullo sisältää 130 mg ustekinumabia. Käytä vain kokonaisia Qoyvolma-injektioipulloja.
2. Vedä 250 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävästä infuusiopussista määrä, joka vastaa lisättävää Qoyvolma-tilavuutta, ja hävitä se (poista 26 ml natriumkloridia kutakin tarvittavaa Qoyvolma-injektioipulloa kohden: 2 injektioipullon yhteydessä poista 52 ml, 3 injektioipullon yhteydessä poista 78 ml, 4 injektioipullon yhteydessä poista 104 ml).
3. Vedä kustakin tarvittavasta injektioipullost 26 ml Qoyvolma-valmistetta ja lisää se 250 ml:n infuusiopussiin. Infuusiopussissa olevan lopullisen tilavuuden pitää olla 250 ml. Sekoita varovasti.
4. Tarkista laimennettu liuos silmämääräisesti ennen infuusiota. Älä käytä liuosta, jos siinä on näkyvissä läpinäkymättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai vierashiukkasia.
5. Anna laimennettu liuos vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Laimennetun infuusioliuoksen annos on päätyttävä 48 tunnin kuluessa sen laimentamisesta infuusiopussiin.
6. Käytä vain infuusiosettiä, jossa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
7. Yksi injektioipullo on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. kesäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos
Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos

Yksi injektioampulli sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Ustekinumabi on monoklonaalinen ihmisen interleukiini (IL)-12/23 IgG₁k-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Qoyvolma sisältää 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) tai 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos

Injektioneste, liuos.

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Injektioneste, liuos.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, ja sen pH on $5,7 \pm 0,2$.
Liuoksen osmolaliteetti on 275 – 355 mmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai PUVA-hoito (psoraleeni-ultravioletti-A), tai joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia, tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja (ks. kohta 5.1).

Pediatristen potilaiden läiskäpsoriaasi

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon vähintään 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, joiden sairaus ei ole riittävissä hoitotasapainossa muilla systeemisillä hoidoilla tai valohoidoilla tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi

Qoyvolma on tarkoitettu yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta aikaisempaan hoitoon ei-biologisilla sairauden kulkua muuttavilla reumalääkkeillä (ks. kohta 5.1).

Aikuisten Crohnin tauti

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Lapsuusiän Crohnin tauti

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon pediatrisille potilaille, joiden paino on vähintään 40 kg ja jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin tai biologisiin hoitoihin tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävää vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai biologisiin lääkevalmisteisiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Qoyvolma-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joiden paino on > 100 kg

Jos potilaan paino on yli 100 kg, aloitusannos on 90 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 90 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Myös 45 mg:n annoksen osoitettiin olevan tehokas näille potilaille, mutta 90 mg:n annoksen teho oli parempi (ks. kohta 5.1, taulukko 4).

Nivelpsoriaasi

Qoyvolma-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Vaihtoehtoisesti potilaille, joiden paino on yli 100 kg, voidaan käyttää 90 mg:n annosta.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ustekinumabia ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten psoriaasin hoidossa ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nivelpsoriaasin hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Pediatristen potilaiden läiskäpsoriaasi (vähintään 6-vuotiaat)

Painoon perustuva suositeltu Qoyvolma-annos esitetään seuraavassa taulukossa 1 ja 2.

Qoyvolma-injektio annetaan ihon alle viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Taulukko 1. Pediatristen potilaiden psoriaasin hoitoon suositeltu Qoyvolma-annos

Paino lääkkeen antoajankohtana	Suosittu annos
< 60 kg	0.75 mg/kg
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Injektio-tilavuus (ml) < 60 kg:n painoiselle potilaalle lasketaan seuraavalla laskukaavalla: $\text{paino (kg)} \times 0,0083 \text{ (ml/kg)}$ tai ks. taulukko 2. Laskettu tilavuus pitää pyöristää lähimpään 0,01 ml:aan ja antaa 1 ml:n ruiskulla, jossa on mitta-asteikko. Alle 45 mg:n annoksen tarvitseville pediatrialle potilaille on saatavana 45 mg:n injektiopullo.

Taulukko 2. Qoyvolma-injektio-tilavuudet < 60 kg:n painoisille pediatrialle psoriaasipotilaille

Paino lääkkeen antoajankohtana (kg)	Annos (mg)	Injektion tilavuus (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

Jos potilaalla ei todeta vastetta 28. hoitoviikkoon mennessä, hoidon lopettamista pitää harkita.

Aikuiset

Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus

Hoito-ohjelman ensimmäinen Qoyvolma-annos annetaan laskimoon. Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Qoyvolma-annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Tämän jälkeen antoväliksi suositellaan 12 viikkoa.

Jos potilaalla ei ole todettu riittävää vastetta 8 viikon kuluttua ensimmäisen ihon alle annetun annoksen jälkeen, potilaalle voidaan tänä ajankohtana antaa toinen ihon alle annettava annos (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan vaste häviää 12 viikon välein annettavan hoidon yhteydessä, potilas saattaa hyötyä antovälin lyhentämisestä 8 viikkoon (ks. kohta 5.1, kohta 5.2).

Potilaan hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa kliinisen arvion perusteella antamalla annos 8 viikon tai 12 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista pitää harkita, jos siitä ei todeta hyötyä 16 viikon kuluttua laskimoon annetun induktioannoksen jälkeen tai 16 viikon kuluttua 8 viikon välein annettavaan ylläpitohoitoon siirtymisen jälkeen.

Immuneettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa Qoyvolma-hoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen Qoyvolma-hoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai hoito voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Jos Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoito keskeytetään, hoidon jatkaminen ihon alle 8 viikon välein annettavana hoitona on turvallista ja tehokasta.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ustekinumabia ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Lapsuusiän Crohnin tauti (vähintään 40 kg:n painoiset potilaat)

Hoito-ohjelman ensimmäinen Qoyvolma-annos annetaan laskimoon. Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Qoyvolma-annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Tämän jälkeen antoväliksi suositellaan 12 viikkoa.

Jos potilaan vaste häviää 12 viikon välein annettavan hoidon yhteydessä, potilas saattaa hyötyä antovälin lyhentämisestä 8 viikkoon (ks. kohta 5.1, kohta 5.2).

Potilaan hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa kliinisen arvion perusteella antamalla annos 8 viikon tai 12 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista pitää harkita, jos siitä ei todeta hyötyä 16 viikon kuluttua laskimoon annetun induktioannoksen jälkeen tai 16 viikon kuluttua annoksen muuttamisen jälkeen.

Immuneettia muuntavien lääkevalmisteiden, 5-aminosalisyylihappoyhdisteiden (5-ASA), antibioottien ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa Qoyvolma-hoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen Qoyvolma-hoitoon, näiden lääkkeiden annosta voidaan pienentää tai niiden käyttö voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden Crohnin taudin tai alle 18 vuoden ikäisten lasten haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Qoyvolma 45 mg injektiopullot ja 45 mg ja 90 mg esitäytetyt ruiskut on tarkoitettu vain ihon alle annettaviin injektioihin. Jos mahdollista, pistoskohdaksi ei tule valita ihoaluetta, jossa on psoriaasia.

Kun potilas on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle pistämisen tekniikasta, hän voi itse tai häntä hoitava henkilö voi pistää Qoyvolma-injektionesteeseen, jos lääkäri arvioi sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin tulee kuitenkin huolehtia potilaan asianmukaisesta seurannasta. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä on neuvottava pistämään määrätty Qoyvolma-injektionestemäärä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Tarkemmat ohjeet valmisteen antoon on esitetty pakkausselosteessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja lisätiedot käsittelyyn liittyvistä varotoimista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Ustekinumabi saattaa lisätä infektiovaaraa ja aktivoida latenteja infektioita uudelleen. Kliinisissä tutkimuksissa sekä psoriaasipotilailla valmisteiden markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia bakteeri-, sieni- ja virusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota, muita opportunistisia bakteeri-infektioita (mukaan lukien epätyypillinen mykobakteeri-infektio, listeriameningiitti, legionellakeuhkokuume ja nokardioosi), opportunistisia sieni-infektioita, opportunistisia virusinfektioita (mukaan lukien *herpes simplex 2* -viruksen aiheuttama aivotulehdus) ja loisinfektioita (mukaan lukien okulaarinen toksoplasmoosi).

Qoyvolma-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan sen antamista kroonista infektiota sairastaville tai toistuvia infektioita aiemmin sairastaneille potilaille (ks. kohta 4.3).

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektion mahdollisuus ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista. Qoyvolma-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Qoyvolma-valmisteiden antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latenti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Qoyvolma-hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkärinhoitoon, jos hänelle ilmaantuu infektiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Qoyvolma-hoitoa saa antaa ennen kuin infektio on hoidettu.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiiviset lääkkeaineet, kuten ustekinumabi, saattavat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä. Osalle ustekinumabihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista sekä psoriaasipotilaille, jotka olivat mukana valmisteiden markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa, kehittyi ihon ja muita kuin ihon pahanlaatuisia kasvaimia (ks. kohta 4.8).

Pahanlaatuisten kasvainten riski saattaa olla tavanomaista suurempi psoriaasipotilailla, jotka ovat saaneet sairautensa aikana hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiemmin todettu pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatkettiin sen jälkeen, kun heille oli kehittynyt pahanlaatuinen kasvain ustekinumabihoitoa aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa Qoyvolma-hoidon antamista tälle potilasryhmälle.

Kaikkia potilaita, mutta erityisesti yli 60-vuotiaita potilaita, potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa, sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkäkestoista immuunisalpaajahoitoa, on seurattava ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyyssreaktiot

Systeemiset

Vakavia yliherkkyyssreaktioita, jotka joissakin tapauksissa ovat ilmaantuneet useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Anafylaksiaa ja angioedeemaa on esiintynyt. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai muu vakava yliherkkyyssreaktio, asianmukainen hoito on aloitettava ja Qoyvolma-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Hengitystiet

Allergista alveoliittia, eosinofiilista pneumoniaa ja ei-infektiivistä organisoituvaa pneumoniaa on raportoitu ustekinumabin käytössä myyntiluvan saamisen jälkeen. Kliinisiä oireita olivat mm. yskä, hengenahdistus ja interstitiaaliset infiltraatit, jotka ilmaantuivat 1–3 annoksen jälkeen. Vakavia seurauksia ovat olleet hengityksen vajaatoiminta ja sairaalahoidon pitkittyminen. Oireiden on raportoitu lieventyneen ustekinumabin käytön lopettamisen jälkeen ja joissakin tapauksissa kortikosteroidien annon jälkeen. Jos infektio on suljettu pois ja diagnoosi varmistuu, lopeta ustekinumabihoito ja aloita tarkoituksenmukainen hoito (ks. kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Myyntiluvan saamisen jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabilta altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Qoyvolma-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Qoyvolma-hoidon aikana suositellaan välttämään. Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältäviä rokotteita. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista ustekinumabihoitoa saavilla potilailla ei ole. Qoyvolma-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Qoyvolma-hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksen jälkeen. Lääkettä määräävän lääkärin on tarkistettava kyseisen rokotteiden valmisteyhteenvedosta rokotuksen jälkeiseen samanaikaiseen immunosuppressiolääkehoitoon liittyvät lisätiedot ja ohjeet.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabilta, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteiden antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Qoyvolma-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältämättömiä rokotteita.

Pitkäkestoinen ustekinumabihoito ei vaimenna humoraalista immuunivastetta pneumokokkipolysakkaridi- tai tetanusrokotteille (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa.

Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Qoyvolma-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Qoyvolma-hoitoon siirrytään muiden immunosuppressiivisten biologisten lääkkeiden käytön jälkeen (ks. kohta 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumabihoitoa ei ole arvioitu potilailla, jotka ovat saaneet allergian siedätyshoitoa. Ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoiton jälkeen eksfoliativista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erythroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliativisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seuranta tarkkailla erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Qoyvolma-hoito pitää lopettaa.

Lupuksen kaltaiset reaktiot

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien kutaanista lupus erythematosusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää. Jos potilaalle ilmaantuu leesioita, etenkin auringolle altistuneilla ihoalueilla, tai jos niihin liittyy nivelkipua, potilaan on hakeuduttava viipymättä lääkärinhoitoon. Jos lupuksen kaltainen reaktio varmistuu, ustekinumabihoito pitää lopettaa ja asianmukainen hoito pitää aloittaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla ustekinumabia saaneilla potilailla ei havaittu hyväksyttyjä käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kokonaiseroja valmisteen tehossa ja turvallisuudessa nuorempiin potilaisiin nähden. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden vähäisen lukumäärän vuoksi ei kuitenkaan ollut mahdollista määrittää, eroaako heidän vasteensa nuoremmista potilaista. Koska iäkkäillä henkilöillä esiintyy yleensä enemmän infektioita, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Polysorbaatti 80

Qoyvolma sisältää 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) tai 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa Qoyvolma-hoidon aikana.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Vaiheen 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä selvitettiin psoriaasipotilaiden yleisimmin käyttämien samanaikaisten lääkitysten (esim. parasetamolin, ibuprofeenin,

asetyyilisalisyylihapon, metformiinin, atorvastatiinin, levotyroksiinin) vaikutusta ustekinumabin farmakokinetiikkaan. Näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu viitteitä yhteisvaikutuksista. Tämän analyysin perustana käytettiin sitä, että vähintään 100 potilasta (yli 5 % tutkitusta potilasjoukosta) sai kyseistä samanaikaista lääkitystä vähintään 90 % tutkimuksen ajasta. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin ja suun kautta otettavien kortikosteroidien samanaikainen anto nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tai nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden aiempi altistus tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α :n) estäjille tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden aiempi altistus biologisille lääkevalmisteille (eli TNF- α :n estäjille ja/tai vedolitsumabilille) ei vaikuttanut ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimuksen ja aktiivista Crohnin tautia sairastavilla tutkittavilla tehdyn vaiheen I tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei annosta tarvitse muuttaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP450-substraatteja (ks. kohta 5.2).

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabivalmisteelle altistuneita raskauksia, joiden lopputulos tiedetään, mukaan lukien yli 450:stä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneesta raskaudesta, eivät osoita vastasyntyneillä olevan lisääntynyttä vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Saatavissa oleva kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Qoymolma-valmisteen käyttöä on varotoimenpiteenä syytä välttää raskaana oleville naisille.

Ustekinumabi läpäisee istukan. Sitä on havaittu ustekinumabihoitoa raskauden aikana saaneille naispotilaille syntyneiden imeväisten seerumissa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kohdussa ustekinumabilille altistuneilla imeväisillä voi syntymän jälkeen olla suurentunut infektioriski.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabilille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Imetys

Kirjallisuudessa julkaistut suppeat tiedot viittaavat siihen, että ihmisellä erittyä hyvin pieniä ustekinumabimääriä rintamaitoon. Ei tiedetä, imeytyykö nieltä ustekinumabi systeemisesti. Koska

ustekinumabista saattaa aiheutua haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, päätös imetyksen lopettamisesta hoidon ajaksi ja 15 viikoksi hoidon jälkeen tai Qoyvolma-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Qoyvolma-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ustekinumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Ustekinumabihoitoon liittyvien aikuisilla tehtyjen kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloiduilla jaksoilla yleisimpiä haittavaikutuksia (> 5 %:lla) olivat nenän ja nielun tulehdus ja päänsärky. Niiden katsottiin olevan useimmiten lieviä eivätkä ne edellyttäneet tutkimuslääkehoidon keskeyttämistä. Vakavin ustekinumabihoitoa koskeva raportoitu haittavaikutus on vakava yliherkkyysreaktio, anafylaksia mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa esitetty turvallisuustiedot perustuvat 6 710 aikuispotilaan (joista 4 135 sairasti psoriaasia ja/tai nivelpsoriaasia, 1 749 sairasti Crohnin tautia ja 826 sairasti haavaista paksusuolitulehdusta) altistukseen ustekinumabille 14 vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksessa. Tiedoissa on mukana psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksosten aikainen vähintään 6 kuukauden 4 577 potilasta) tai vähintään 1 vuoden (3 648 potilasta) ustekinumabialtistus. 2 194 psoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään 4 vuoden ajan, kun taas 1 148 psoriaasia tai Crohnin tautia sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään viiden vuoden ajan.

Taulukossa 3 esitetään luettelo aikuisilla tehdyissä kliinisissä psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa esiintyneistä sekä markkinoille tulon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3. Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
Infektiot	Yleiset: ylähengitystieinfektiot, nenän ja nielun tulehdus, sinuiitti Melko harvinaiset: selluliitti, hammasinfektiot, vyöruusu (<i>herpes zoster</i>), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: hättavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset: yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien ihottuma, urtikaria) Harvinaiset: vakavat yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema)
Psykkiset häiriöt	Melko harvinaiset: masennus
Hermosto	Yleiset: huimaus, päänsärky Melko harvinaiset: kasvohalvaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset: suunielun kipu Melko harvinaiset: nenän tukkoisuus Harvinaiset: allerginen alveoliitti, eosinofiilinen pneumonia Hyvin harvinaiset: organisoituva pneumonia*
Ruoansulatuselimistö	Yleiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudos	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliativinen dermatiitti, yliherkkyysverisuonitulehdus Hyvin harvinaiset: rakkulainen pemfigoidi, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset: selkäkipu, lihassärky, nivelkipu Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset: väsymys, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu Melko harvinaiset: pistoskohdan reaktiot (kuten verenvuoto, verenpurkauma, kovettuma, turvotus ja kutina), voimattomuus

* Ks. kohta 4.4 Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyysreaktiot

Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Infektiot

Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdistusta sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden tai vakavien infektioiden yleisyys oli samankaltainen ustekinumabihoitoa saaneilla ja lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Näiden kliinisten tutkimusten lumelääkekontrolloidun jakson aikana infektioiden yleisyys oli ustekinumabihoitoa saaneilla 1,36 ja lumelääkehoitoa saaneilla 1,34 potilasvuotta kohden. Vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,03 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (30 vakavaa infektiota seurantajakson 930 potilasvuoden aikana) ja 0,03 lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (15 vakavaa infektiota seurantajakson 434 potilasvuoden aikana) (ks. kohta 4.4).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdistusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 227 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdistusta koskeneissa tutkimuksissa). Infektioiden yleisyys oli 0,85 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa ja vakavien infektioiden yleisyys oli 0,02 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (289 vakavaa infektiota seurantajakson 15 227 potilasvuoden aikana). Raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, peräaukon paise, selluliitti, divertikuliitti, gastroenteriitti ja virusinfektiot.

Kliinisisä tutkimuksissa potilaille, joilla oli latentti tuberkuloosi ja jotka saivat samanaikaisesti isoniatsidihoitoa, ei kehittynyt tuberkuloosia.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten lumelääkekontrolloitujen jaksojen aikana pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,11 sataa potilasvuotta kohden (yksi potilas seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,23:een lumelääkehoitoa saaneilla (yksi potilas seurantajakson 434 potilasvuoden aikana). Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli 0,43 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (neljä potilasta seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,46:een lumelääkehoitoa saaneilla (kaksi potilasta seurantajakson 433 potilasvuoden aikana).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 709 potilaan saama hoito vastaa 15 205 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 1,0 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, raportoitiin 76 potilaalla, kun seuranta-aika oli 15 205 potilasvuotta (ilmaantuvuus 0,50 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa). Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla oli verrattavissa väestössä keskimäärin odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen (vakioitu ilmaantuvuuden suhdeluku = 0,94 [95 %:n luottamusväli: 0,73; 1,18], korjattu iän, sukupuolen ja rodun mukaan). Yleisimmin ilmaantuneita pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,49 sataa potilasvuotta kohden (69 potilasta seurantajakson 15 165 potilasvuoden aikana). Tyvi- ja okasolusyövän esiintyvyyden suhde (3:1) on verrannollinen koko väestössä odotettavissa olevaan suhteeseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyyssreaktiot

Ustekinumabilla tehtyjen kliinisten psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimusten kontrolloitujen jaksojen aikana ihottumaa ja nokkosihottumaa on kumpaakin havaittu alle 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

Vähintään 6-vuotiaiden pediatristen potilaiden läiskäpsoriaasi

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kahdessa vaiheen 3 tutkimuksessa kohtalaista tai vaikeaa läiskäpsoriaasia sairastavilla pediatrisilla potilailla. Ensimmäisessä tutkimuksessa 110 potilasta (ikä 12–17 vuotta) sai hoitoa enimmillään 60 viikon ajan, ja toisessa tutkimuksessa 44 potilasta (ikä 6–11 vuotta) sai hoitoa enimmillään 56 viikon ajan. Näistä kahdesta tutkimuksesta saatiin turvallisuutta koskevia tietoja enimmillään 1 vuoden ajalta, ja raportoidut haittavaikutukset olivat yleisesti samankaltaisia kuin aiemmissa läiskäpsoriaasia sairastavilla aikuispotilailla tehdyissä tutkimuksissa.

Vähintään 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta on tutkittu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivista Crohnin tautia sairastavilla pediatrisilla potilailla yhdessä vaiheen 1 tutkimuksessa viikkoon 240 saakka ja yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa viikkoon 52 saakka. Tämän kohortin (n = 71) turvallisuusprofiili oli yleisesti samankaltainen sen turvallisuusprofiilin kanssa, joka havaittiin aiemmissa tutkimuksissa Crohnin tautia sairastavilla aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa on annettu kerta-annoksina enintään 6 mg/kg laskimoon eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaan tilan seuranta haittavaikutusten oireiden ja merkkien havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät. ATC-koodi: L04AC05.

Qoymolma on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Ustekinumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG₁-vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti ihmisen sytokiiniin interleukiini-12:n (IL-12:n) ja interleukiini-23:n (IL-23:n) yhteiseen p40-proteiinin alayksikköön. Ustekinumabi estää ihmisen IL-12:n ja IL-23:n biologista aktiivisuutta estämällä p40:ää sitoutumasta IL-12Rβ1-reseptoriproteiiniin, jota esiintyy immuunisolujen pinnalla. Ustekinumabi ei voi sitoutua IL-12:een tai IL-23:een, joka on jo sitoutunut solun pinnalla olevaan IL-12Rβ1-reseptoriin. Siksi ustekinumabi ei todennäköisesti lisää IL-12- ja/tai IL-23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiineja, joita aktivoidut antigeeniä sisältävät solut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, erittävät, ja molemmat sytokiinit osallistuvat immuunijärjestelmän toimintaan. IL-12 stimuloi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja edistää CD4⁺ T-solujen differentiaatiota auttaja-T-solu tyyppi 1 (Th1) -fenotyyppiä, ja IL-23 indusoi auttaja-T-solu tyyppi 17 (Th17) -välitteistä aktivaatiota. IL-12:n ja IL-23:n poikkeava säätely liittyy kuitenkin immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten psoriaasiin, nivelpsoriaasiin, Crohnin tautiin ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa, Crohnin taudissa ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa katkaisemalla Th1- ja Th17-sytokiinireittien aktiivisuuden, joilla on keskeinen merkitys näiden sairauksien patologiassa.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan. CRP:tä arvioitiin jatkotutkimuksen aikana, ja ylläpitovaiheessa havaitut vähenemät säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten CRP:tä ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan ja jatkotutkimuksen viikkoon 200 saakka.

Immunisaatio

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa ustekinumabihoitoa vähintään 3,5 vuoden ajan saaneilla aikuispotilailla esiintyi samankaltaisia vasta-ainevasteita sekä pneumokokkipolysakkaridi- että tetanusrokotteille kuin psoriaasipotilaiden verrokkiryhmällä, joka ei saanut systeemistä hoitoa. Niiden aikuispotilaiden osuudet olivat samankaltaiset, joille kehittyi

pneumokokilta ja tetanukselta suojaava vasta-ainepitoisuus, ja vasta-ainetitterit olivat samankaltaiset sekä ustekinumabihoitoa saaneilla että verrokkipotilailla.

Kliininen teho

Läiskäpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 996 potilaalla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa. Lisäksi ustekinumabia ja etanerseptia verrattiin satunnaistetussa, arvioija-sokkoutetussa, aktiivista verrokkia käyttäneessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joiden vaste siklosporiinille, metotreksaatille tai valohoidolle oli riittämätön, jotka eivät sietäneet niitä tai joille niiden käyttö oli vasta-aiheista.

Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) -tutkimuksessa arvioitiin 766 potilasta. Näistä potilaista 53 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistetut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen saman annoksen 12 viikon välein. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistetut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16, ja sen jälkeen 12 viikon välein. Jos potilas oli aluksi satunnaistettu saamaan ustekinumabia ja hänelle ilmaantui 75 %:n vaste PASI-arvolla (Psoriasis Area and Severity Index -arvo eli PASI aleni vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden) mitattuna sekä viikoilla 28 että 40, potilas satunnaistettiin uudelleen 12 viikon välein annettavaan ustekinumabiin tai lumelääkehoitoon (eli lääkehoidon lopettamiseen). Lumelääkehoitoon viikolla 40 uudelleen satunnaistetuille potilaille aloitettiin ustekinumabi uudelleen heille alun perin aloitetulla annostusohjelmalla, kun viikolla 40 saavutetusta PASIn alenemisesta oli kumoutunut vähintään 50 %. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 76 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksessa arvioitiin 1 230 potilasta. Näistä potilaista 61 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistetut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen lisäannoksen viikolla 16. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistetut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 52 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa arvioitiin 903 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea psoriaasi ja jotka eivät olleet saaneet muuhun systeemiseen hoitoon riittävää vastetta, eivät sietäneet hoitoa tai joille se oli vasta-aiheista. Tutkimuksessa verrattiin ustekinumabin ja etanerseptin tehoa ja arvoitiin niiden turvallisuutta. Tutkimuksen 12 viikon pituisessa aktiivista verrokkia käyttäneessä osiossa potilaat satunnaistettiin saamaan etanerseptia (50 mg kahdesti viikossa), ustekinumabia 45 mg viikolla 0 ja 4 tai ustekinumabia 90 mg viikolla 0 ja 4.

Psoriasis Study 1 ja 2 -tutkimuksissa taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa yleisesti yhdenmukaiset kaikissa hoitoryhmissä. Hoidon alussa PASIn mediaani oli 17–18, BSA-% (Body Surface Area) ≥ 20 (mediaani) ja DLQI-pisteiden (Dermatology Life Quality Index) mediaani 10–12. Noin kolmanneksella (Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa) ja neljänneksellä (Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa) potilaista oli nivelpsoriaasi (psoriaasiartriitti). Taudin vaikeusaste oli samanlainen myös Psoriasis Study 3 -tutkimuksessa. 2 -tutkimuksessa potilaista oli nivelpsoriaasi (psoriaasiartriitti). Taudin vaikeusaste oli samanlainen myös Psoriasis Study 3 -tutkimuksessa.

Näiden tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 12 PASI 75-vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 4 ja 5).

Taulukko 4. Yhteenveto Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) ja Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) - tutkimuksissa havaituista kliinisistä vasteista

	Viikko 12 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)			Viikko 28 3 annosta (viikko 0, viikko 4 ja viikko 16)	
	Lume- lääke	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Study 1 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	255	255	256	250	243
PASI 50-vaste N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %) ^a	234 (96 %) ^a
PASI 75-vaste N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %) ^a	191 (79 %) ^a
PASI 90-vaste N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %) ^a	135 (56 %) ^a
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %) ^a	160 (66 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	166	168	164	164	153
PASI 75-vaste N (%)	6 (4 %)	124 (74 %) ^a	107 (65 %) ^a	130 (79 %) ^a	124 (81 %) ^a
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	89	87	92	86	90
PASI 75-vaste N (%)	2 (2 %)	47 (54 %) ^a	63 (68 %) ^a	48 (56 %) ^a	67 (74 %) ^a
Psoriasis Study 2 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	410	409	411	397	400
PASI 50-vaste N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %) ^a	380 (95 %) ^a
PASI 75-vaste N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %) ^a	314 (79 %) ^a
PASI 90-vaste N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %) ^a	217 (54 %) ^a
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %) ^a	279 (70 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	290	297	289	287	280
PASI 75-vaste N (%)	12 (4 %)	218 (73 %) ^a	225 (78 %) ^a	217 (76 %) ^a	226 (81 %) ^a
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	120	112	121	110	119
PASI 75-vaste N (%)	3 (3 %)	55 (49 %) ^a	86 (71 %) ^a	59 (54 %) ^a	88 (74 %) ^a

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b Lääkärin yleisarvio (PGA = Physician Global Assessment)

Taulukko 5. Yhteenveto Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa havaituista kliinisistä vasteista

	Psoriasis Study 3 -tutkimus		
	Etanersepti 24 annosta (50 mg kahdesti viikossa)	Ustekinumabi 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)	
		45 mg	90 mg
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	347	209	347
PASI 50-vaste N (%)	286 (82 %)	181 (87 %) ^a	320 (92 %) ^a

	Psoriasis Study 3 -tutkimus		
	Etanersepti 24 annosta (50 mg kahdesti viikossa)	Ustekinumabi 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)	
		45 mg	90 mg
PASI 75-vaste N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
PASI 90-vaste N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	251	151	244
PASI 75-vaste N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	96	58	103
PASI 75-vaste N (%)	43(45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b p = 0,012 verrattaessa ustekinumabia etanerseptiin.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa PASI 75-vaste säilyi merkitsevästi paremmin, kun hoito oli jatkuva, verrattuna hoidon lopettamiseen (p < 0,001). Samankaltaisia tuloksia havaittiin jokaisen ustekinumabiannoksen jälkeen. 1 vuoden kuluttua (viikolla 52) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 89 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 63 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus) (p < 0,001). Puolentoista vuoden kuluttua (viikolla 76) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 84 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 19 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus). 3 vuoden kuluttua (viikolla 148) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 82 % oli saanut PASI 75-vasteen. 5 vuoden kuluttua (viikolla 244), ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 80 % oli saanut PASI 75-vasteen.

Lumelääkehoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista, jotka aloittivat alkuperäisen ustekinumabihoito-ohjelman uudelleen, kun PASIn alenemisesta vähintään 50 % oli kumoutunut, 85 % saavutti PASI 75-vasteen uudelleen 12 viikon kuluttua hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa osoitettiin jokaisessa ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna merkitsevästi suurempaa paranemista DLQI-arvolla mitattuna viikolla 2 ja viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna. Vaikutus säilyi viikolle 28. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa havaittiin samankaltaista merkitsevää paranemista viikolla 4 ja viikolla 12, ja vaikutus säilyi viikolle 24. Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa kynsipsoriaasin paraneminen (Nail Psoriasis Severity Index), SE-36 -kyselyn fyysisen ja henkisen osion yhteispisteiden paraneminen sekä paraneminen kutinaa mittaavassa VAS-pisteytyksessä (Visual Analogue Scale) oli merkitsevästi suurempaa kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa myös HADS-pisteytyksen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ja WLO-kyselyn (Work Limitations Questionnaire) tulokset olivat parantuneet merkitsevästi kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkehoitoon verrattuna.

Nivelpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin on osoitettu parantavan aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden merkkejä ja oireita, fyysistä toimintakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua sekä hidastavan perifeeristen nivelvaurioiden etenemisnopeutta.

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 927 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi

(≥ 5 turvonnutta ja ≥ 5 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden tai sairauden kulkua muuttavien

reumalääkkeiden käytöstä huolimatta. Tutkimukseen osallistuvien potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään kuusi kuukautta aikaisemmin. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyä (39 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (28 %), epäsymmetrinen perifeerinen niveltulehdus (21 %), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (12 %) ja arthritus mutilans -niveltulehdus (0,5 %). Molemmissa tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa entesiitti ja yli 40 % prosentilla daktyliitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan ustekinumabia 45 mg tai 90 mg tai plaseboa ihonalaisesti viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 12 viikon välein. Noin 50 % potilaista jatkoi metotreksaattia vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko).

PsA Study 1 (PSUMMIT I) -tutkimuksessa 80 % potilaista ja PsA Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa 86 % potilaista oli saanut aiemmin sairauden kulkuun vaikuttavia reumalääkkeitä. Tutkimuksessa 1 ei sallittu aikaisempaa hoitoa TNF- α :n estäjillä. Tutkimuksessa 2 suurin osa potilaista % (58 %, n = 180) oli saanut aiemmin yhtä tai useaa TNF- α :n estäjää, ja yli 70 % näistä potilaista oli keskeyttänyt kyseisen hoidon sen tehottomuuden tai huonon siedettävyyden takia jossakin vaiheessa.

Merkit ja oireet

Ustekinumabihoitoa saaneilla todettiin merkitsevää paranemista taudin aktiivisuutta mittaavilla asteikoilla viikolla 24 lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna. Ensimmäinen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat American College of Rheumatology (ACR) 20-vasteen viikolla 24. Tärkeimmät tehoa koskevat tulokset on esitetty taulukossa 6.

Taulukko 6. Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat kliinisen vasteen Psoriatic arthritis Study 1 (PSUMMIT I)- ja Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa viikon 24 kohdalla

	Psoriatic arthritis Study 1			Psoriatic arthritis Study 2		
	Lume	45 mg	90 mg	Lume	45 mg	90 mg
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	206	205	204	104	103	105
ACR 20-vaste, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR 50-vaste, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70-vaste, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$	146	145	149	80	80	81
PASI 75-vaste, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI 90-vaste, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Yhdistetty PASI 75- ja ACR 20-vaste, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a

	Psoriatic arthritis Study 1			Psoriatic arthritis Study 2		
	Lume	45 mg	90 mg	Lume	45 mg	90 mg
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	154	153	154	74	74	73
ACR 20-vaste, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% ≥ 3 ^d	105	105	111	54	58	57
PASI 75-vaste, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	52	52	50	30	29	31
ACR 20-vaste, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% ≥ 3 ^d	41	40	38	26	22	24
PASI 75-vaste, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Niiden potilaiden lukumäärä, joilla BSA-% (ihottuman peitossa oleva ihoalue) oli ≥ 3 % lähtötilanteessa

ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70-vasteet paranivat edelleen tai säilyivät ennallaan viikolle 52 (tutkimuksissa PsA Study 1 ja 2) ja viikolle 100 (tutkimuksessa PsA Study 1). Tutkimuksen PsA Study 1 viikolla 100 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 57 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 64 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista. Tutkimuksen PsA Study 2 viikolla 52 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 47 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 48 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista.

Myös mukautetun PsARC-vastekriteerin saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ustekinumabiryhmissä kuin lumelääkeryhmissä viikolla 24. PsARC-vasteet säilyivät viikoille 52 ja 100. Niillä ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti, osoitettiin lumelääkkeeseen verrattuna 50 ja 70 prosentin paranemista BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) mitattuna viikolla 24.

Ustekinumabihoitoa saaneiden ryhmässä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät, ja ne säilyivät viikoille 52 ja 100.

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joita oli aiemmin hoidettu TNF- α :n estäjillä, saavuttivat paremman vasteen viikolla 24 kuin lumelääkettä saaneet potilaat (ACR 20-vaste viikolla 24 oli 45 mg saaneiden ryhmässä 37 %, 90 mg saaneiden ryhmässä 34 % ja lumelääkeryhmässä 15 %; p < 0,05), ja vasteet säilyivät viikolle 52.

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa entesiitti ja/tai daktyliitti, todettiin tutkimuksessa PsA Study 1 ustekinumabiryhmissä merkitsevää paranemista entesiitti- ja daktyliittipisteissä lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Tutkimuksessa PsA Study 2 todettiin merkitsevää paranemista entesiittipisteissä ja numeerista (ei tilastollisesti merkitsevää) paranemista daktyliittipisteissä ustekinumabia 90 mg saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään viikolla 24. Entesiittipisteet ja daktyliittipisteet säilyivät parempina viikoille 52 ja 100.

Radiologinen vaste

Kummankin käden ja jalkaterän rakenneaurio ilmaistiin van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden (vdH-S-pisteiden) muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna, kun pisteytystä oli muutettu nivelsoriaasin suhteen lisäämällä siihen distaaliset sorminivelet. Ennalta määritellyssä integroidussa analyysissä yhdistettiin tutkimuksiin PsA Study 1 ja 2 osallistuneiden 927 tutkittavan tiedot. Ustekinumabin osoitettiin vähentävän rakenneaurioiden etenemisnopeutta tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna, mikä mitattiin modifioitujen vdH-S-kokonaispisteiden (pisteiden keskiarvo $\pm$ keskihajonta) oli lumeryhmässä $0,97 \pm 3,85$ verrattuna 45 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,40 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) ja 90 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,39 \pm 2,40$ ($p < 0,001$) muutoksena lähtötilanteesta viikkoon 24. Tämä vaikutus painottui tutkimukseen PsA Study 1. Tämä vaikutus katsottiin osoitetuksi riippumatta metotreksaatin samanaikaisesta käytöstä ja se säilyi viikoille 52 (integroitu analyysi) ja 100 (PsA Study 1).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani merkitsevästi HAQ-DI-indeksillä (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) mitattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden suhteellinen osuus, joilla HAQ-DI-indeksi parani kliinisesti merkityksellisesti $\geq 0,3$, oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi lumelääkeryhmiin verrattuna. HAQ-DI-pisteiden paraneminen lähtötilanteesta säilyi viikoille 52 ja 100.

Ustekinumabiryhmissä DLQI-pisteet paranivat merkitsevästi enemmän lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24, mikä säilyi viikoille 52 ja 100. PsA Study 2 -tutkimuksessa FACIT-F-pistemäärät (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) paranivat ustekinumabiryhmissä merkitsevästi lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden osuus, joilla todettiin väsymyksen kliinisesti merkityksellinen paraneminen FACIT-F-asteikolla (4 pistettä), oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä. FACIT-pisteiden paraneminen säilyi viikolle 52.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä lapsuusiän idiopaattisen niveltulehduksen hoidossa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Pediatristen potilaiden läiskäpsoriaasi

Ustekinumabin on osoitettu vähentävän vähintään 6-vuotiaiden läiskäpsoriaasia sairastavien potilaiden sairauden löydöksiä ja oireita sekä parantavan elämänlaatua.

Nuoret potilaat (12–17-vuotiaat)

Ustekinumabin tehoa tutkittiin vaiheen 3 satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa (CADMUS) 110 iältään 12–17-vuotiaalla pediatrisella potilaalla, jotka sairastivat kohtalaista tai vaikeaa läiskäpsoriaasia. Potilaat satunnaistettiin saamaan viikoilla 0 ja 4, ja tämän jälkeen aina 12 viikon välein ihon alle injektioina joko lumelääkettä ($n = 37$) tai suositellun ustekinumabiannoksen (ks. kohta 4.2; $n = 36$) tai puolet suositellusta ustekinumabiannoksesta ($n = 37$). Lumehoitoa saaneet potilaat siirrettiin viikolla 12 ustekinumabihoitoon.

Tutkimukseen mukaan soveltuviksi katsottiin potilaat, joiden PASI-pisteet olivat ≥ 12 , lääkärin yleisarvio taudista ≥ 3 ja BSA oli vähintään 10 % ja potilaalle oli mahdollista antaa systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Noin 60 % potilaista oli saanut aiemmin tavanomaista systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Noin 11 % potilaista oli saanut aiemmin hoitoa biologisilla valmisteilla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joiden tauti oli viikolla 12 lääkärin yleisarvion perusteella hävinnyt (0) tai vähäinen (1). Toissijaisia päätetapahtumia olivat PASI 75 -pisteet, PASI 90 -pisteet, lasten ihotauteihin liittyvää elämänlaatua kuvaavien CDLQI- pisteiden (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) muutos lähtötilanteesta, PedsQL- kokonaispisteiden (Paediatric Quality of Life Inventory) muutos lähtötilanteesta viikolla 12. Ustekinumabihoitoa

saaneiden tutkittavien psoriaasin todettiin viikolla 12 lieventyneen ja terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen merkittävästi enemmän lumehoitoa saaneisiin tutkittaviin verrattuna (taulukko 7).

Hoidon tehoa seurattiin kaikilla potilailla enimmillään 52 viikon ajan tutkimuslääkkeen ensimmäisen antokerran jälkeen. Niiden potilaiden osuudessa, joilla tauti oli lääkärin yleisarvion perusteella hävinnyt (0) tai vähäinen (1), sekä PASI 75 -vasteen saavuttaneiden osuudessa todettiin viikolla 4 tehdyllä ensimmäisellä lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä ero ustekinumabia ja lumelääkettä saaneiden potilaiden välillä, ja tämä ero oli suurimmillaan viikkoon 12 mennessä. Lääkärin taudista tekemässä yleisarviossa, PASI-pisteissä, CDLQI-pisteissä ja PedsQL-pisteissä todettu paraneminen säilyi viikkoon 52 saakka (taulukko 7).

Taulukko 7. Yhteenveto ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista viikolla 12 ja viikolla 52

Pediatrisilla potilailla (12–17-vuotiailla) tehty psoriaasitutkimus (CADMUS)			
	Viikko 12		Viikko 52
	Lumelääke	Suosittelusta ustekinumabiannos	Suosittelusta ustekinumabiannos
	N (%)	N (%)	N (%)
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	37	36	35
Lääkärin yleisarvio			
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt (0) tai vähäinen (1)	2 (5,4 %)	25 (69,4 %) ^a	20 (57,1 %)
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt (0)	1 (2,7 %)	17 (47,2 %) ^a	13 (37,1 %)
PASI			
PASI 75 -vasteen saaneita	4 (10,8 %)	29 (80,6 %) ^a	28 (80,0 %)
PASI 90 -vasteen saaneita	2 (5,4 %)	22 (61,1 %) ^a	23 (65,7 %)
PASI 100 -vasteen saaneita	1 (2,7 %)	14 (38,9 %) ^a	13 (37,1 %)
CDLQI			
CDLQI-pisteet 0 tai 1 ^b	6 (16,2 %)	18 (50,0 %) ^c	20 (57,1 %)
PedsQL			
Muutos lähtötilanteesta Keskiarvo (keskihajonta) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: CDLQI on ihotauteja koskeva työkalu, jonka avulla voidaan arvioida ihotaudin vaikutusta pediatristen potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun. CDLQI-pisteet 0 tai 1 osoittavat, ettei ihosairaus vaikuta lapsen elämänlaatuun.

^c p = 0,002

^d PedsQL: PedsQL Total Scale Score on yleinen terveyteen liittyvä elämänlaatumittari, joka on kehitetty lasten ja nuorten elämänlaadun mittaamiseen. Viikolla 12 lumeryhmän N = 36.

^e p = 0,028

Hoidon teho oli viikkoon 12 saakka kestäneen lumekontrolloidun jakson aikana yleisesti verrannollinen sekä suositeltua annosta että puolet suositellusta annoksesta saaneissa ryhmissä (suositeltua annosta saaneissa ryhmässä 69,4 % ja puolet suositellusta annoksesta saaneissa ryhmässä 67,6 % tutkittavista saavutti ensisijaisen päätetapahtuman). Muiden tehon kriteerien (esim. lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt (0), PASI 90 -pisteet) osalta annosvasteesta oli kuitenkin näyttöä. Teho oli viikon 12 jälkeen yleensä parempi ja säilyi paremmin suositeltua annosta käytettäessä verrattuna puolta suositellusta annoksesta käyttäneeseen ryhmään, jossa havaittiin yleisemmin tehon vähäistä heikkenemistä kunkin 12 viikon antovälin loppua kohden. Turvallisuusprofiilit olivat suositeltua annosta ja puolta suositellusta annoksesta käytettäessä verrannolliset.

Lapset (6–11-vuotiaat)

Ustekinumabin tehoa tutkittiin vaiheen 3 avoimessa, yhden tutkimusryhmän monikeskustutkimuksessa (CADMUS Jr.) 44:llä iältään 6–11-vuotiaalla pediatriisella potilaalla, jotka sairastivat kohtalaista tai vaikeaa läiskäpsoriaasia. Potilaat saivat suositellun ustekinumabiannoksen (ks. kohta 4.2; n = 44) injektiona ihon alle viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 12 viikon välein.

Tutkimukseen mukaan soveltuviksi katsottiin potilaat, joiden PASI-pisteet olivat ≥ 12 , lääkärin yleisarvio taudista ≥ 3 ja BSA oli vähintään 10 % ja potilaalle oli mahdollista antaa systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Noin 43 % potilaista oli saanut aiemmin tavanomaista systeemistä hoitoa tai valohoitoa. Noin 5 % potilaista oli saanut aiemmin hoitoa biologisilla valmisteilla.

Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, joilla tauti oli viikolla 12 lääkärin yleisarvion perusteella hävinnyt (0) tai vähäinen (1). Toissijaisia päätetapahtumia olivat PASI 75 -pisteet, PASI 90 -pisteet ja lasten ihotauteihin liittyvää elämänlaatua kuvaavien CDLQI-pisteiden (Children's Dermatology Life Quality Index; CDLQI) muutos lähtötilanteesta viikolla 12. Ustekinumabihoitoa saaneiden tutkittavien psoriaasin todettiin viikolla 12 lieventyneen ja terveyteen liittyvän elämänlaadun parantuneen kliinisesti merkittävästi (taulukko 8).

Hoidon tehoa seurattiin kaikilla potilailla enimmillään 52 viikon ajan tutkimuslääkkeen ensimmäisen antokerran jälkeen. Niiden potilaiden osuus, joilla tauti oli lääkärin yleisarvion perusteella viikolla 12 hävinnyt (0) tai vähäinen (1), oli 77,3 %. Teho (määriteltiin lääkärin yleisarvioksi 0 tai 1) havaittiin jo ensimmäisellä lähtötilanteen jälkeisellä käynnillä viikolla 4, ja niiden tutkittavien osuus, joiden tauti oli lääkärin yleisarvion perusteella 0 tai 1, lisääntyi viikkoon 16 saakka ja pysyi sitten suhteellisen vakaana viikkoon 52 saakka. Lääkärin taudista tekemässä yleisarviossa, PASI-pisteissä ja CDLQI-pisteissä todettu paraneminen säilyi viikkoon 52 saakka (taulukko 8).

Taulukko 8. Yhteenveto ensisijaisista ja toissijaisista päätetapahtumista viikolla 12 ja viikolla 52

Pediatriisilla potilailla (6–11-vuotiailla) tehty psoriaasitutkimus (CADMUS Jr.)		
	Viikko 12	Viikko 52
	Suosittelun ustekinumabiannos	Suosittelun ustekinumabiannos
	N (%)	N (%)
Tutkimukseen otettujen potilaiden lukumäärä	44	41
Lääkärin yleisarvio		
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt (0) tai vähäinen (1)	34 (77,3 %)	31 (75,6 %)
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt (0)	17 (38,6 %)	23 (56,1 %)
PASI		
PASI 75 -vasteen saaneita	37 (84,1 %)	36 (87,8 %)
PASI 90 -vasteen saaneita	28 (63,6 %)	29 (70,7 %)
PASI 100 -vasteen saaneita	15 (34,1 %)	22 (53,7 %)
CDLQI^a		
Potilaita, joiden lähtötilanteen CDLQI-pisteet > 1	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI-pisteet 0 tai 1	24 (61,5 %)	21 (58,3 %)

^a CDLQI: CDLQI on ihotauteja koskeva työkalu, jonka avulla voidaan arvioida ihotaudin vaikutusta pediatrien potilaiden terveyteen liittyvään elämänlaatuun. CDLQI-pisteet 0 tai 1 osoittavat, ettei ihosairaus vaikuta lapsen elämänlaatuun.

Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai

vaikea-asteisesti aktiivista Crohnin tautia (Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavat CDAI-pisteet [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 , mutta ≤ 450). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kaksi 8 viikon mittaista induktiotutkimusta (UNITI-1 ja UNITI-2), joissa valmiste annettiin laskimoon. Tätä seurasi 44 viikon mittainen satunnaistettu ylläpitohoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (IM-UNITI), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa 52 viikon ajan.

Induktio tutkimuksissa oli mukana 1 409 potilasta (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Kummankin induktiotutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen vasteen (joksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 100 pistettä) saaneiden tutkittavien osuus viikolla 6. Hoidon tehoa koskevia tietoja kerättiin ja analysoitiin kummassakin tutkimuksessa viikkoon 8 saakka. Samanaikaisiksi hoidoiksi sallittiin suun kautta otettavat kortikosteroidit, immunitteettia muuntavat lääkevalmisteet, aminosalisylaattit ja antibiootit, ja 75 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annos jotakin seuraavista: suhteutettu suositusannos noin 6 mg/kg (ks. Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2), 130 mg:n vakioannos ustekinumabia tai lumelääkettä.

Tutkimuksessa UNITI-1 mukana olleiden potilaiden aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Potilaista noin 48 %:lla yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito oli epäonnistunut, ja 52 %:lla kaksi tai kolme aiempaa TNF- α :n estäjähoitoa oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa alkuvaiheen vaste oli riittämätön (primaari vasteen puuttuminen) 29,1 %:lla potilaista, vasteen saamisen jälkeen vaste oli hävinnyt, (sekundaarinen vasteen puuttuminen) 69,4 %:lla potilaista ja TNF- α :n estäjähoitoa ei ollut sietänyt 36,4 % potilaista.

Tutkimuksen UNITI-2 potilailla vähintään yksi tavanomainen hoito, mukaan lukien kortikosteroidit tai immunitteettia muuntavat lääkevalmisteet, oli epäonnistunut. Potilaat joko eivät olleet aiemmin saaneet TNF- α :n estäjiä (68,6 %) tai olivat saaneet niitä aiemmin eikä hoito ollut epäonnistunut (31,4 %). Sekä tutkimuksessa UNITI-1 että UNITI-2 merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli saanut kliinisen vasteen ja saavuttanut remission verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 9). Kliininen vaste ja remissio olivat jo viikolla 3 merkittäviä ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne paranivat edelleen viikkoon 8 saakka. Näissä induktiotutkimuksissa teho oli parempi ja säilyi paremmin suhteutettua annosta saaneen ryhmän potilailla verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään. Tämän vuoksi laskimoon annettavaksi induktioannokseksi suositellaan suhteutettua annostusta.

Taulukko 9. Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Lumelääke N = 247	Suosittelun ustekinumabi-annos N = 249	Lumelääke N = 209	Suosittelun ustekinumabi-annos N = 209
Kliininen remissio, viikko 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Kliiniseksi remissioksi määritellään CDAI-pisteet < 150 ; Kliiniseksi vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

70 pisteen vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 70 pistettä

* TNF- α :n estäjähoitoon epäonnistuminen

** Tavanomaisen hoidon epäonnistuminen

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ylläpitohoitoa selvittäneessä tutkimuksessa (IM-UNITI) oli mukana 388 potilasta, jotka saivat 100 pisteen kliinisen vasteen tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi-induktiohoidon viikolla 8. Potilaat

satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitona ihon alle joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (suositeltu ylläpitoannostus, ks. kohta 4.2).

Kliininen remissio ja vaste olivat säilyneet viikolla 44 huomattavasti suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (ks. taulukko 10).

Taulukko 10. Kliinisen vasteen ja remission säilyminen tutkimuksessa IM-UNITI (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke* N = 131[†]	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein N = 128[‡]	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 129[‡]
Kliininen remissio	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Kliininen vaste	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kliininen vaste ilman kortikosteroidien käyttöä	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Kliininen vaste, jos:			
potilas oli remissiossa ylläpitohoidon alkaessa	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
potilas ei ollut aiemmin saanut TNF α :n estäjiä	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Kliiniseksi remissioksi määriteltiin CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

* Lumelääkeryhmän potilaat olivat saaneet vasteen ustekinumabihoitoon ja heidät oli satunnaistettu lumelääkehoitoon ylläpitohoidon alkaessa.

[†] Potilaat, joilla oli 100 pisteen kliininen vaste ustekinumabihoitoon ylläpitohoidon alkaessa

[‡] Potilaat, joiden tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta hoito TNF α :n estäjillä ei ollut epäonnistunut

[§] Potilaat, jotka eivät reagoineet TNF- α :n estäjähoitoon/sietäneet TNF- α :n estäjähoitoa

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nimellisesti merkitsevä (p < 0,05)

Tutkimuksen IM-UNITI 129 potilaasta 29 potilaan vaste ustekinumabille ei säilynyt, kun he saivat hoitoa 12 viikon välein, joten heidän ustekinumabiannostuksensa voitiin muuttaa annettavaksi 8 viikon välein. Vasteen häviämiseksi määriteltiin CDAI-pisteet $\geq$ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen $\geq$ 100 pistettä lähtötilanteesta. Näistä potilaista 41,4 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat, jotka eivät induktiotutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI-2 olleet saaneet kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon viikolla 8 (476 potilasta), siirtyivät ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen (IM-UNITI) satunnaistamattomaan osioon ja saivat silloin 90 mg:n ustekinumabi-injektion ihon alle.

Kahdeksan viikkoa myöhemmin 50,5 % potilaista sai kliinisen vasteen ja jatkoi ylläpitohoitoa 8 viikon välein. Näistä ylläpitohoitoa jatkaneista potilaista valtaosalla (68,1 %) vaste säilyi ja valtaosa saavutti remission (50,2 %) viikolla 44, joten potilaiden osuudet olivat samankaltaiset kuin ustekinumabi-induktiohoitoon sen alussa vasteen saaneilla.

Niistä 131 potilaasta, jotka saivat vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon ja satunnaistettiin ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen alussa lumelääkeryhmään, 51 potilasta menetti sen jälkeen vasteen ja sai 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein. Valtaosalla potilaista, jotka menettivät vasteen ja aloittivat ustekinumabihoiton uudelleen, tämä tapahtui 24 viikon induktioinfuusioiden aikana. Näistä 51 potilaasta 70,6 % saavutti kliinisen vasteen ja 39,2 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa ensimmäisen ihon alle annetun ustekinumabiannoksen jälkeen.

Tutkimuksen IM-UNITI potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa viikkoon 44 saakka, saivat jatkaa hoitoa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen mukaan tulleilla ja ustekinumabihoitoa saaneilla 567 potilaalla kliininen remissio ja vaste säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka sekä niillä, joiden hoito TNF:n estäjillä epäonnistui, että niillä, joilla tavanomaiset hoidot epäonnistuivat.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavat potilaat saivat hoitoa 5 vuoteen saakka, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskopia

252 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa osatutkimukseen soveltuva endoskopiaalla todettava taudin aktiivisuus, limakalvoa tutkittiin endoskopiassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli SES-CD-pisteiden (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) muutos lähtötilanteesta, haavaumien esiintymistä/kokoa kuvaavat yhteispisteet viidellä ileumin ja koolonin alueella, haavaumien peittämän limakalvon pinta-alan osuus, limakalvon pinta-alan osuus, jossa muita muutoksia, sekä ahtaumien/striktuuriden esiintyminen/tyyppi. SES-CD-pisteiden muutos laskimoon annetun induktiokerta-annoksen jälkeen oli viikolla 8 suurempi ustekinumabiryhmässä ($n = 155$, keskimuutos = -2,8) kuin lumelääkeryhmässä ($n = 97$, keskimuutos = -0,7, $p = 0,012$).

Fisteleissä todettava vaste

Niiden potilaiden osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa vuotavia fisteleitä (8,8 %; $n = 26$), 12 potilasta 15 ustekinumabihoitoa saaneesta potilaasta (80 %) saavutti fistelivasteen 44 viikon aikana (fistelivasteeksi määriteltiin vuotavien fisteleiden lukumäärän väheneminen ≥ 50 % induktiotutkimuksen lähtötilanteesta) verrattuna 5 potilaaseen 11 lumelääkettä saaneesta (45,5 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla kyselyllä (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ja SF-36-kyselyllä. Tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 viikolla 8 todettiin, että ustekinumabia saavien potilaiden IBDQ-kokonaispisteet ja SF-36-kyselyn mielenterveyttä koskevan osion yhteispisteet (Mental Component Summary Score) sekä tutkimuksen UNITI-2 SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteispisteet (Physical Component Summary Score) olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ja parantuneet kliinisesti merkittävästi lumevalmisteeseen verrattuna. Pisteiden paraneminen säilyi IM-UNITI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka yleensä paremmin ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Terveysteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavainen paksusuolitulehdus

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeaa-asteisesti aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-pistemäärä 6–12; endoskopiaosa-alueen pistemäärä ≥ 2). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi induktiotutkimus (eli UNIFI-I), jossa valmiste annettiin laskimoon. Hoitoa annettiin enintään 16 viikkoa, ja sitä seurasi 44 viikon pituinen satunnaistettu ylläpito-hoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (eli UNIFI-M), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa vähintään 52 viikon ajan.

Tutkimusten UNIFI-I ja UNIFI-M esitetyt tehon tulokset perustuivat endoskopioiden keskitettyyn tarkasteluun.

UNIFI-I-tutkimuksessa oli mukana 961 potilasta. Induktio-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annoksena joko suhteutetun suositusannoksen noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannoksen ustekinumabia tai lumelääkettä.

Suun kautta otettavien kortikosteroidien, immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja aminosalisylaattien samanaikainen käyttö oli sallittua, ja 90 % potilaista jatkoi vähintään yhden

tällaisen lääkkeen käyttöä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden aiempi tavanomainen hoito (kortikosteroidit tai immuniteettia muuntavat lääkevalmisteet) tai hoito vähintään yhdellä biologisella lääkevalmisteella (jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi) piti olla epäonnistunut. 49 %:lla potilaista oli epäonnistunut tavanomainen hoito, mutta ei biologinen lääkehoito (näistä 94 % ei ollut aiemmin saanut biologisia lääkevalmisteita). 51 %:lla potilaista oli epäonnistunut jokin biologinen lääkehoito tai potilas ei ollut sietänyt sitä. Noin 50 %:lla potilaista oli epäonnistunut vähintään yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito (näistä 48 % ei ollut saanut primaarivastetta), ja 17 %:lla oli epäonnistunut vähintään yksi TNF- α :n estäjähoito ja vedolitsumabihoito.

UNIFI-I-tutkimuksessa merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 8 verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 11). Aikaisimmalla sovitulla tutkimuskäynnillä jo viikolla 2 ja jokaisella tutkimuskäynnillä sen jälkeen verenvuotoa peräsuolesta ei ollut tai ulostustiheys oli normalisoitunut suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Osittaisissa Mayo-pisteissä ja oireenmukaisessa remissiossa havaittiin jo viikolla 2 merkittäviä eroja ustekinumabin ja lumelääkkeen välillä.

Suhteutettua annosta (6 mg/kg) saaneessa ryhmässä teho oli valikoitujen päätetapahtumien osalta parempi verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään, joten suhteutettua annostusta suositellaan laskimoon annettavaksi induktioannokseksi.

Taulukko 11. Yhteenveto keskeisistä tehon päätetapahtumista UNIFI-I-tutkimuksissa (viikko 8)

	Lumelääke N = 319	Suosittelusta ustekinumabiannos £ N = 322
Kliininen remissio*	5 %	16 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Kliininen vaste[§]	31 %	62 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Limakalvon paraneminen[†]	14 %	27 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b
Oireenmukainen remissio[‡]	23 %	45 % ^b
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen[‡]	8 %	21 % ^b

- £ Taulukossa 1 mainitun painoon perustuvan annostuksen mukainen ustekinumabiannos infuusiona.
- * Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .
- § Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän pieneneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä, kun joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
- ¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.
- † Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.
- ‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.
- ‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.
- a $p < 0,001$
- b Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)
- c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

UNIFI-M-tutkimuksessa arvioitiin 523 potilasta, jotka saivat kliinisen vasteen UNIFI-I-tutkimuksessa laskimoon annettuun ustekinumabikerta-annokseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle ylläpitoannoksena joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (ks. suositellut ylläpitoannokset Qoyvolma-injektionesteeseen, liuoksen (injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteeseen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvetodokumentaation kohdasta 4.2).

Merkittävästi suurempi osa kummankin ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 44 verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään (ks. taulukko 12).

Taulukko 12. Yhteenveto keskeisistä tehon mittareista UNIFI-M-tutkimuksessa (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen käytön aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke* N = 175	90 mg ustekinumabi a 8 viikon välein N = 176	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 172
Kliininen remissio**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^c	23 % (5/22) ^c
Kliinisen vasteen säilyminen viikkoon 44 saakka [§]	45 %	71 % ^a	68 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^c	50 % (11/22) ^c
Limakalvon paraneminen [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Kliinisen remission säilyminen viikkoon 44 saakka [£]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa [£]	23 %	42 % ^a	38 % ^b
Pysyvä remissio [‡]	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Oireenmukainen remissio [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d

Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen [†]	28 %	48 % ^c	41 % ^d
---	------	-------------------	-------------------

* Laskimoon annettuun ustekinumabiin saadun vasteen jälkeen.

** Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .

§ Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän väheneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä sekä joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.

† Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.

£ Kliinisen remission säilymiseksi viikkoon 44 saakka määritellään kliinisessä remissiossa olevien potilaiden kliinisen remission säilyminen lähtötilanteesta viikkoon 44.

€ Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroidihoitoa määriteltiin viikolla 44 kliinisessä remissiossa olleet potilaat, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja.

! Pysyväksi remissioksi määriteltiin osittainen Mayo-remissio ≥ 80 %:ssa kaikista viikkoa 44 edeltävistä käynneistä ja osittainen Mayo-remissio viimeisellä käynnillä (viikko 44).

‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.

‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)

^d Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

^e Ei tilastollisesti merkitsevä

Ustekinumabin hyödyllinen vaikutus kliiniseen vasteeseen, limakalvon paranemiseen ja kliiniseen remissioon havaittiin induktio- ja ylläpito-hoidossa sekä potilailla, joilla tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ollut epäonnistunut, että potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut, mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta hoitoon TNF- α :n estäjillä. Induktiohoidossa havaittiin hyödyllinen vaikutus myös potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä ja vedolitsumabihoito oli epäonnistunut. Potilaiden lukumäärä tässä osajoukossa oli kuitenkin liian pieni, jotta hoidon hyödyistä ylläpito-hoidon aikana voitaisiin tässä potilasryhmässä tehdä varmoja päätelmiä.

Viikolla 16 vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon saaneet

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut vastetta UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, saivat 90 mg ustekinumabia ihon alle viikolla 8 (36 % potilaista). Näistä potilaista 9 % niistä, jotka satunnaistettiin alkuvaiheessa saamaan suositeltua induktioannosta, saavutti kliinisen remission ja 58 % sai kliinisen vasteen viikolla 16.

Potilaat, joilla ei ollut kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, mutta oli vaste viikolla 16 (157 potilasta), siirtyivät UNIFI-M-tutkimuksen satunnaistamattomaan osioon ja jatkoivat hoitoa ylläpitoannostuksella 8 viikon välein. Valtaosalla näistä potilaista (62 %) vaste säilyi, ja 30 % saavutti remission viikolla 44.

Jatkotutkimus

UNIFI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka mukana olleet potilaat soveltuivat jatkamaan hoitoa jatkotutkimuksessa. Niillä 400 potilaalla, jotka tulivat jatkotutkimukseen mukaan ja saivat siinä ustekinumabihoitoa 12 viikon tai 8 viikon välein, oireet pysyivät remissiossa yleensä viikkoon 200 saakka, jos tavanomainen hoito (mutta ei biologinen hoito) oli epäonnistunut ja jos biologinen hoito oli epäonnistunut, mukaan lukien jos sekä TNF:n estäjähoito että vedolitsumabihoito olivat epäonnistuneet. Niistä potilaista, jotka saivat ustekinumabihoitoa 4 vuoden ajan ja jotka arvioitiin ylläpito-hoidon 200 viikon aikapisteessä käyttämällä täyttä Mayo-pisteytystä, 74,2 %:lla (69 tutkittavalla 93:sta) limakalvojen paraneminen oli säilynyt ja 68,3 %:lla (41 tutkittavalla 60:sta) kliininen remissio oli säilynyt.

Turvallisuusanalyysissä oli mukana 457 potilasta (1 289,9 henkilövuotta), joita seurattiin viikkoon 220 saakka. Siinä todettiin, että viikoilla 44–220 turvallisuusprofiili oli verrattavissa viikkoon 44 saakka havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavat potilaat saivat hoitoa enimmillään 4 vuoden ajan, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskooppinen normalisoituminen

Endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0, ja se havaittiin UNIFI-I-tutkimuksessa jo viikolla 8. UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 endoskooppisen normalisoitumisen oli saavuttanut 24 % ustekinumabia 12 viikon välein saaneista ja 29 % ustekinumabia 8 viikon välein saaneista potilaista verrattuna 18 %:iin lumelääkeryhmän potilaista.

Limakalvon histologinen ja histologis-endoskooppinen paraneminen

Histologista paranemista (määriteltiin neutrofiilien infiltraatioksi < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoa eikä eroosiota, haavaumia eikä granulaatiokudosta) arvioitiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44. Viikolla 8 laskimoon induktiohoitona annetun kerta-annoksen jälkeen merkittävästi suurempi osa suositeltua annosta saaneen ryhmän potilaista saavutti histologisen paranemisen (36 %) verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (22 %). Viikolla 44 tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen merkittävästi useammalla histologisesti parantuneella potilaalla ustekinumabia 12 viikon välein (54 %) ja 8 viikon välein (59 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (33 %) verrattuna.

Limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen yhdistetyksi päätetapahtumaksi määriteltiin tutkittavat, joilla limakalvo oli parantunut ja jotka olivat myös parantuneet histologisesti UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 arvioituna. Ustekinumabia suositusannoksina saaneilla potilailla todettiin viikolla 8 merkittävää edistymistä limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen päätetapahtumassa lumehoitoryhmään (9 %, ustekinumabiryhmässä 18 %) verrattuna. Tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen viikolla 44 merkittävästi useammalla potilaalla, joiden limakalvo oli histologis-endoskooppisesti parantunut, ustekinumabia 12 viikon välein (39 %) ja 8 viikon välein (46 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (24 %) verrattuna.

Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyllä sekä SF-36-kyselyllä ja EuroQoL-5D (EQ-5D) -mittarilla.

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 merkittävästi suurempaa ja kliinisesti merkitsevää paranemista IBDQ-kokonaispistemäärässä, EQ-5D-mittarilla ja EQ-5D-mittarin VAS-asteikolla sekä SF-36-kyselyn mielialaosion yhteenvetopistemäärässä (Mental Component Summary Score) ja SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteenvetopistemäärässä (Physical Component Summary Score) lumelääkehoitoon verrattuna. Tällainen paraneminen säilyi UNIFI-M-tutkimuksessa ustekinumabia saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka. IBDQ-kokonaispistemäärällä ja SF-36-kyselyllä mitattu terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 200 saakka.

Työkyvyn kokonaisheikkenemisen huomattavampana vähenemisenä arvioitu työn tuottavuus parani ja WPAL-GH-kyselyllä arvioitu aktiivisuuden väheneminen korjautui ustekinumabia saaneilla potilailla merkittävästi enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Sairaalahoito ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvät leikkaukset

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja, oli UNIFI-I-tutkimuksen viikkoon 8 saakka huomattavasti pienempi ustekinumabia suositusannoksina saaneen ryhmän tutkittavilla (1,6 %, 5/322) kuin lumelääkeryhmän tutkittavilla (4,4 %, 14/319). Yhdellekään tutkittavalle ei tehty haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia

ustekinumabia induktiohoitoon suositusannoksina saaneessa ryhmässä verrattuna 0,6 %:iin (2/319) tutkittavista lumelääkeryhmässä.

Yhdistettyjen ustekinumabiryhmien tutkittavilla oli UNIFI-M-tutkimuksen viikkoon 44 saakka huomattavasti vähemmän haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitajaksoja (2,0 %, 7/348) verrattuna lumelääkeryhmän tutkittaviin (5,7 %, 10/175). Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia tehtiin viikkoon 44 saakka lukumääräisesti harvemmillä ustekinumabiryhmän tutkittavilla (0,6 %, 2/348) lumelääkeryhmän tutkittaviin verrattuna (1,7 %, 3/175).

Immunogeenisuus

Ustekinumabihoidon aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ustekinumabille. Tällaiset vasta-aineet ovat useimmiten neutraloivia. Ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista ja tehon heikkenemistä. Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei kuitenkaan ole havaittu tehon heikkenemistä. Ustekinumabivasta-aineiden esiintymisen ja injektiokohdan reaktioiden esiintyvyyden välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Lapsuusiän Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa 48 pediatrisella potilaalla, joiden paino oli vähintään 40 kg, selvitettiin vaiheen 3 monikeskustutkimuksen (UNITI-Jr) välianalyysissa. Tutkimuksessa oli mukana pediatrisia potilaita, joilla oli kohtalaisesti tai vaikeasta-asteisesti aktiivinen Crohnin tauti (määriteltiin lapsuusiän Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavaksi PCDAI-pisteiksi [Paediatric Crohn's Disease Activity Index] > 30), 52 hoitoviikon ajan (8 viikkoa induktiohoitoa ja 44 viikkoa ylläpitohoitoa). Tutkimukseen mukaan otetuilla potilailla joko ei ollut riittävää vastetta Crohnin tautiin aiemmin annettuun biologiseen hoitoon tai muihunkin tavanomaiseen hoitoon tai he eivät olleet sietäneet niitä. Tutkimukseen kuului avoin induktiohoito noin 6 mg/kg kerta-annoksella ustekinumabia laskimoon (ks. kohta 4.2), minkä jälkeen annettiin satunnaistettuna, kaksoissokkoutettuna ihon alle annettavana ylläpitohoitona 90 mg ustekinumabia joko 8 viikon välein tai 12 viikon välein.

Tehoa koskevat tulokset

Tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiksi ≤ 10). Niiden potilaiden osuus, joilla todettiin kliininen remissio, oli 52,1 % (25/48), joka on verrannollinen sen osuuden kanssa, joka havaittiin aikuisilla tehdyissä vaiheen 3 ustekinumabitutkimuksissa.

Kliininen vaste havaittiin jo niin varhain kuin viikolla 3. Niiden potilaiden osuus, joilla oli kliininen vaste viikolla 8 (määriteltiin PCDAI-pisteiden pienenemiseksi > 12,5 pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteiksi enintään 30), oli 93,8 % (45/48).

Taulukossa 13 esitetään toissijaisten päätetapahtumien analyysit ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka.

Taulukko 13. Yhteenveto toissijaisista päätetapahtumista ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka

	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein N = 23	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 25	Potilaiden kokonaislukumäärä N = 48
Kliininen remissio *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Kliininen remissio ilman kortikosteroideja §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)

Kliininen remissio potilailla, joilla oli kliininen remissio induktiohoidon viikolla 8 *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Kliininen vaste †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskooppinen vaste ‡	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Kliiniseksi remissioksi on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä.

§ Remissioksi ilman kortikosteroideja on määritelty PCDAI-pisteet ≤ 10 pistettä ja ei kortikosteroideja vähintään 90 päivään ennen viikkoa M-44.

† Kliiniseksi vasteeksi on määritelty PCDAI-pisteiden pieneneminen $\geq 12,5$ pistettä lähtötilanteesta ja PCDAI-kokonaispisteet enintään 30.

‡ Endoskooppiseksi vasteeksi on määritelty SES-CD-pisteiden pieneneminen ≥ 50 % tai SES-CD-pisteet ≤ 2 potilailla, joiden lähtötilanteen SES-CD-pisteet olivat ≥ 3 .

Antotiheyden muuttaminen

Potilaille, jotka siirtyivät ylläpitohoito-ohjelmaan ja joiden vaste PCDAI-pisteiden perusteella hävisi, soveltui annoksen muuttaminen. Potilaat joko siirtyivät 12 viikon välein annettavasta hoidosta 8 viikon välein annettavaan hoitoon tai jatkoivat 8 viikon välein annettavaa hoitoa (lumemuutos). Kahdella potilaalla annosten antoväliä lyhennettiin. Näistä potilaista 100 %:lla (2/2) todettiin kliininen remissio 8 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Induktiohoito-ohjelman ja kummankin ylläpitohoito-ohjelman turvallisuusprofiili vähintään 40 kg:n painoisilla pediatriasilla potilailla oli verrannollinen aikuisilla Crohnin tautia sairastavilla potilailla varmistetun turvallisuusprofiilin kanssa (ks. kohta 4.8).

Seerumin ja ulosteiden tulehdusmerkkiaineet

Ylläpitohoitoviikolla 44 C-reaktiivisen proteiinin (CRP) pitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -11,17 mg/l (24,159) ja ulosteen kalprotektiinipitoisuuden keskimääräinen muutos lähtötilanteesta oli -538,2 mg/kg (1271,33).

Terveysteen liittyvä elämäntila

IMPACT-III-kyselyn kokonaispisteet ja kaikki osa-alueet (suolisto-oireet, väsymykseen liittyvät systeemiset oireet ja hyvinvointi) osoittivat voiminnan kliinisesti merkittävää kohentumista 52 viikon jälkeen.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ajan mediaani seerumin huippupitoisuuden saavuttamiseen (t_{max}) oli 8,5 vuorokautta, kun terveiden koehenkilöiden ihon alle annettiin 90 mg:n kerta-annos. Psoriaasipotilaiden ihon alle annetun joko 45 mg:n tai 90 mg:n kerta-annoksen jälkeen ustekinumabin t_{max} -arvojen mediaani oli vastaava terveillä koehenkilöillä havaittuihin arvoihin verrattuna.

Ustekinumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan psoriaasipotilaille ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen 57,2 %.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakaantumistilavuuden mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 57–83 ml/kg.

Biotransformaatio

Ustekinumabin metaboliareittiä ei tunneta tarkkaan.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 1,99–2,34 ml/vrk/kg. Ustekinumabin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) mediaani oli psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla noin 3 viikkoa, ja se vaihteli eri psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa 15 vuorokaudesta 32 vuorokauteen. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä näennäinen puhdistuma (CL/F) oli psoriaasipotilailla 0,465 l/vrk ja näennäinen jakaantumistilavuus (V/F) oli 15,7 l. Sukupuoli ei vaikuttanut ustekinumabin näennäiseen puhdistumaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti ustekinumabin puhdistuman olevan yleensä suurempi, jos potilaan testitulos ustekinumabin vasta-aineille on positiivinen.

Lineaarisuus

Systeeminen altistus (C_{max} ja AUC) ustekinumabille suureni psoriaasipotilailla suunnitteen suhteessa annokseen laskimoon annettujen 0,09–4,5 mg/kg kerta-annosten jälkeen tai ihon alle annettujen 24–240 mg:n kerta-annosten jälkeen.

Kerta-annos versus toistettut annokset

Ustekinumabin pitoisuus seerumissa aikaan nähden oli yleensä ennustettavissa ihon alle annetun kerta-annoksen tai toistettujen annosten jälkeen. Psoriaasipotilailla seerumin vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin viikkoon 28 mennessä hoidon alussa viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen aina 12 viikon välein ihon alle annettujen annosten jälkeen. Vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 0,21–0,26 mikrog/ml (45 mg) ja 0,47–0,49 mikrog/ml (90 mg). Seerumin ustekinumabipitoisuudessa ei tapahtunut ajan mittaan havaittavaa kumuloitumista, kun valmistetta annettiin ihon alle 12 viikon välein.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille annettiin laskimoon annetun annoksen ~6 mg/kg jälkeen viikosta 8 lähtien 90 mg:n ylläpitoannos ustekinumabia ihon alle kerran 8 tai 12 viikossa. Vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin toisen ylläpitoannoksen alkuun mennessä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 1,97–2,24 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,61–0,76 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 2,69–3,09 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,92–1,19 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Kerran 8 viikossa annettujen 90 mg:n ustekinumabiannosten vakaan tilan pienimpien ustekinumabipitoisuuksien yhteydessä kliininen remissio saavutettiin useammin verrattuna vakaan tilan pienimpiin pitoisuuksiin kerran 12 viikossa annettujen 90 mg:n annosten jälkeen.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Psoriaasipotilaista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä painon havaittiin olevan merkittävin ustekinumabin puhdistumaan vaikuttava korreloiva tekijä. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen puhdistuman mediaani oli noin 55 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen jakaantumistilavuuden mediaani oli noin 37 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Painavammilla (yli 100 kg:n painoisilla) potilailla seerumin pienimmän ustekinumabipitoisuuden mediaani oli 90 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä verrattavissa 45 mg:n annoksia saaneen kevyemmän potilasryhmän (enintään 100 kg:n painoisten) arvoihin. Samanlaisia tuloksia saatiin vahvistavassa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa käytettiin nivelpsoriaasipotilaista saatuja tietoja.

Antotiheyden muutokset

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien havaintotietojen ja populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella satunnaistetuilla tutkittavilla, joilla vaste hoitoon hävisi, oli ajan mittaan pienempi ustekinumabipitoisuus seerumissa kuin tutkittavilla, joilla vaste ei hävinnyt. Crohnin tautia sairastavilla potilailla muutokseen annoksesta 90 mg 12 viikon välein annokseen 90 mg 8 viikon välein liittyi suurentunut ustekinumabin jäännöspitoisuus seerumissa sekä siihen liittyvä lisääntynyt teho. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat simulaatiot haavaista

paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista osoittivat, että annoksen 90 mg antovälin muuttaminen 12 viikosta 8 viikkoon oletettavasti suurentaisi vakaan tilan ustekinumabin jäännöspitoisuuden kolminkertaiseksi. Lisäksi haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien kliinisten tutkimustietojen perusteella jäännöspitoisuuksien sekä kliinisen remission ja limakalvon paranemisen välillä todettiin positiivinen altistus-vastesuhde.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja. Lääkäillä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Ustekinumabin farmakokinetiikka oli yleensä vastaavaa aasialaisilla ja ei-aasialaisilla psoriaasia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla eroihin ustekinumabin puhdistumassa vaikuttivat potilaan paino, seerumin albumiinipitoisuus, sukupuoli ja vasta-aineet ustekinumabille, mutta paino oli pääasiallinen jakautumistilavuuteen vaikuttava korreloiva tekijä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla puhdistumaan vaikuttivat lisäksi C-reaktiivinen proteiini, TNF- α -estäjähoidon epäonnistuminen ja rotu (aasialainen tai muu kuin aasialainen). Näiden korreloivien tekijöiden vaikutus kunkin farmakokineettisen parametrin tyypilliseen arvoon tai viitearvoon oli $\pm 20\%$, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immunitettia muuntavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi ustekinumabialtistukseen.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu viitteitä tupakoinnin tai alkoholin vaikutuksista ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

Ustekinumabin biologinen hyötyosuus oli ruiskulla tarjotulla kynällä annettuna vertailukelpoinen.

Iältään 6–17-vuotiaiden pediatrien psoriaasipotilaiden seerumin ustekinumabipitoisuudet olivat painoon perustuvia suositusannoksia käytettäessä yleensä verrannolliset niiden pitoisuuksien kanssa, jotka todettiin aikuisten annoksia käyttäneillä aikuisilla psoriaasipotilailla. Puolta painoon perustuvasta suositusannoksesta käyttäneillä 12–17-vuotiailla pediatrialla psoriaasipotilailla (CADMUS) seerumin ustekinumabipitoisuudet olivat yleensä pienemmät kuin aikuisilla.

Vakaan tilan pitoisuudet vähintään 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien pediatrien potilaiden seerumissa olivat verrannolliset Crohnin tautia sairastavien aikuisten vastaavien pitoisuuksien kanssa.

CYP450-entsyymien säätely

IL-12:n tai IL-23:n vaikutusta CYP450-entsyymien säätelyyn tutkittiin *in vitro* -tutkimuksessa ihmisen maksasoluilla, ja siinä todettiin, että IL-12 ja/tai IL-23 eivät pitoisuuksina 10 ng/ml muuttaneet ihmisen CYP450-entsyymien aktiivisuutta (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4; ks. Kohta 4.5).

Avoin vaiheen 1 yhteisvaikutustutkimus CNT01275CRD1003 tehtiin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla (n = 18) ja siinä arvioitiin ustekinumabin vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien aktiivisuuteen induktioannoksen ja ylläpitoannoksen jälkeen. Crohnin tautia sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa seuraaville aineille, kun niitä käytettiin samanaikaisesti hyväksytyjen suositeltujen ustekinumabiannosten kanssa: kofeiini (CYP1A2:n substraatti), varfariini (CYP2C9:n substraatti), omepratsoli (CYP2C19:n substraatti), deksametorfaani (CYP2D6:n substraatti) tai midatsolaami (CYP3A:n substraatti) (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, kehitys- ja lisääntymistoksisuutta, farmakologista turvallisuutta koskevat arviot mukaan lukien, koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan (esim. Elintoksisuuteen) ihmisille. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen eikä syntymävikoja tai kehitystoksisuutta havaittu. Kun hiirille annettiin IL-12/23:n kaltaisia vasta-aineita, haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu.

Eläinkokeissa käytetyt annokset olivat enintään noin 45 kertaa suurempia kuin psoriaasipotilaille annettavaksi tarkoitettu suurin vastaava annos ja ne saivat apinoiden seerumissa aikaan huippupitoisuuden, joka oli yli 100-kertainen ihmisillä havaittuun pitoisuuteen nähden.

Ustekinumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, koska ei ole käytettävissä asianmukaisia tutkimusmalleja vasta-aineelle, johon ei liity ristireaktioita jyrksijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos

2 vuotta

Yksittäisiä injektiopulloja voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 15 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin injektiopullo otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla lääkepakkaukseen painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä injektiopulloa ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä injektiopulloa ei käytetä 15 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä injektiopullo.

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

4 vuotta

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

4 vuotta

Yksittäisiä esitäytettyjä ruiskuja voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, suojassa valolta, yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty ruisku otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Milloin tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä ruiskua ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä ruisku.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.

Pidä injektiopullo tai esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäisiä esitäytettyjä ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) ja injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos

0,5 ml liuosta 3 ml:n tyypin I lasia olevassa injektiopullossa, joka on suljettu päällystetyllä butylikumitulpalla.

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,5 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa ruiskussa, jossa on kiinteä ihonalainen ruostumatonta terästä oleva neula ja styreeni-butadieenikumista valmistettu joustava neulan suojus. Ruiskussa on neulansuojalaite, joka automaattisesti suojaa neulaa annosten antamisen jälkeen.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa ruiskussa, jossa on kiinteä ihonalainen ruostumatonta terästä oleva neula ja styreeni-butadieenikumista valmistettu joustava neulan suojus. Ruiskussa on neulansuojalaite, joka automaattisesti suojaa neulaa annosten antamisen jälkeen.

Qoyvolma-pakkauksessa on yksi injektiopullo tai yksi esitäytetty ruisku.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Qoyvolma-injektiopullon tai esitäytetyn ruiskun sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista ihon alle, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se saattaa sisältää jonkin verran läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Tällainen ei ole epätavallista proteiinipitoisissa liuoksissa. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita. Ennen antoa Qoyvolma-injektionesteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi (noin puoli tuntia). Tarkat käyttöohjeet on kerrottu pakkausselosteessa.

Qoyvolma ei sisällä säilytysainetta. Siksi injektiopulloon ja ruiskuun käyttämättä jäävää lääkevalmistetta ei saa käyttää. Qoyvolma toimitetaan steriilissä kerta-annoksen sisältävässä injektiopullossa tai kerta-annoksen sisältävässä esitäytetyssä ruiskussa. Ruiskua neulaa ja injektiopulloa ei saa koskaan käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kerta-annoksen sisältävää injektiopulloa käytettäessä suositellaan käyttämään 1 ml:n ruiskua ja 27 G:n 13 mm:n (½ tuuman) neulaa.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos

EU/1/25/1925/004

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/25/1925/001

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/25/1925/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. kesäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Yksi esitäytetty kynä sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Ustekinumabi on monoklonaalinen ihmisen interleukiini (IL)-12/23 IgG1 κ -vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Qoyvolma sisältää 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) tai 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen liuos, ja sen pH on $5,7 \pm 0,2$.

Liuksen osmolaliteetti on 275 – 355 mmol/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisen tai vaikean läiskäpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet vastetta muihin systeemisiin hoitoihin, mukaan lukien siklosporiini-, metotreksaatti- tai PUVA-hoito (psoraleeni-ultraviolettia-A), tai joille nämä hoidot ovat vasta-aiheisia, tai jotka eivät ole sietäneet tällaisia hoitoja (ks. kohta 5.1).

Nivelpsoriaasi

Qoyvolma on tarkoitettu yksin tai yhdessä metotreksaatin kanssa aktiivisen nivelpsoriaasin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta aikaisempaan hoitoon ei-biologisilla sairauden kulkua muuttavilla reumalääkkeillä (ks. kohta 5.1).

Crohnin tauti

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen Crohnin taudin hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai TNF- α :n estäjiin, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

Haavainen paksusuolitulehdus

Qoyvolma on tarkoitettu kohtalaisesti tai vaikea-asteisesti aktiivisen haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon aikuisille, jotka eivät ole saaneet riittävästi vastetta muihin tavanomaisiin hoitoihin tai johonkin biologiseen lääkevalmisteeseen, joilla vaste on hävinnyt tai jotka eivät ole sietäneet tällaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkäreiden ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Qoyvolma-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Potilaat, joiden paino on > 100 kg

Jos potilaan paino on yli 100 kg, aloitusannos on 90 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 90 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Myös 45 mg:n annoksen osoitettiin olevan tehokas näille potilaille, mutta 90 mg:n annoksen teho oli parempi (ks. kohta 5.1, taulukko 3).

Nivelpsoriaasi

Qoyvolma-annostukseksi suositellaan aloitusannoksena 45 mg ihon alle, minkä jälkeen annetaan 45 mg annos 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Vaihtoehtoisesti potilaille, joiden paino on yli 100 kg, voidaan käyttää 90 mg:n annosta.

Jos potilaalla ei todeta vastetta viimeistään 28 viikon hoidon jälkeen, hoidon lopettamista on harkittava.

Iäkkäät (< 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ustekinumabia ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten psoriaasin hoidossa ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nivelpsoriaasin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Esitetyä kynää ei ole tutkittu pediatriassa potilailla eikä sitä suositella pediatrien potilaiden käyttöön. Ks. esitetyjen

ruiskujen valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2 annostus ja antotapa vähintään 6-vuotiaille pediatriksille psoriaasipotilaille.

Crohnin tauti ja haavainen paksusuolitulehdus

Hoito-ohjelman ensimmäinen Qoyvolma-annos annetaan laskimoon. Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Qoyvolma-annos pitää antaa 8 viikkoa laskimoon annetun annoksen jälkeen. Tämän jälkeen antoväliksi suositellaan 12 viikkoa.

Jos potilaalla ei ole todettu riittävää vastetta 8 viikon kuluttua ensimmäisen ihon alle annetun annoksen jälkeen, potilaalle voidaan tänä ajankohtana antaa toinen ihon alle annettava annos (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan vaste häviää 12 viikon välein annettavan hoidon yhteydessä, potilas saattaa hyötyä antovälin lyhentämisestä 8 viikkoon (ks. kohta 5.1, kohta 5.2).

Potilaan hoitoa voidaan tämän jälkeen jatkaa kliinisen arvion perusteella antamalla annos 8 viikon tai 12 viikon välein (ks. kohta 5.1).

Hoidon lopettamista pitää harkita, jos siitä ei todeta hyötyä 16 viikon kuluttua laskimoon annetun induktioannoksen jälkeen tai 16 viikon kuluttua 8 viikon välein annettavaan ylläpitohoitoon siirtymisen jälkeen.

Immunitettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa Qoyvolma-hoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen Qoyvolma-hoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai hoito voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Jos Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoito keskeytetään, hoidon jatkaminen ihon alle 8 viikon välein annettavana hoitona on turvallista ja tehokasta.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Annosmuutos ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 4.4).

Munuaisten tai maksan vajaatoiminta

Ustekinumabia ei ole tutkittu näillä potilasryhmillä. Annossuosituksia ei voida antaa.

Pediatriset potilaat

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 40 kg:n painoisten pediatrien potilaiden Crohnin taudin tai alle 18 vuoden ikäisten lasten haavaisen paksusuolitulehduksen hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Esitetyt kynät ei ole tutkittu pediatriksilla potilailla eikä sitä suositella käytettäväksi pediatriksille potilaille. Annostus ja antotapa vähintään 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville pediatriksille potilaille, ks. infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja esitetytyn ruiskun valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Antotapa

Qoyvolma 45 mg ja 90 mg esitetyt kynät on tarkoitettu vain ihon alle annettaviin injektioihin. Jos mahdollista, pistoskohdaksi ei tule valita ihoaluetta, jossa on psoriaasia.

Kun potilas on saanut asianmukaisen opastuksen ihon alle pistämisen tekniikasta, hän voi itse tai häntä hoitava henkilö voi pistää Qoyvolma-injektion, jos lääkäri arvioi sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin tulee kuitenkin huolehtia potilaan asianmukaisesta seurannasta. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä on neuvottava pistämään määrätty Qoyvolma-injektionestemäärä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Tarkemmat ohjeet valmisteen antoon on esitetty pakkausselosteessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja lisätiedot käsittelyyn liittyvistä varotoimista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
Kliinisesti merkittävä aktiivinen infektio (esim. aktiivinen tuberkuloosi, ks. kohta 4.4).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyys parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Infektiot

Ustekinumabi saattaa lisätä infektiovaaraa ja aktivoida latentteja infektioita uudelleen. Kliinisissä tutkimuksissa sekä psoriaasipotilailla valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on havaittu vakavia bakteeri-, sieni- ja virusinfektioita (ks. kohta 4.8).

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita, mukaan lukien tuberkuloosin reaktivaatiota, muita opportunistisia bakteeri-infektioita (mukaan lukien epätyypillinen mykobakteeri-infektio, listeriameningiitti, legionellakeuhkokuume ja nokardioosi), opportunistisia sieni-infektioita, opportunistisia virusinfektioita (mukaan lukien *herpes simplex 2* -viruksen aiheuttama aivotulehdus) ja loisinfektioita (mukaan lukien okulaarinen toksoplasmoosi).

Qoyvolma-hoidossa on noudatettava varovaisuutta, jos harkitaan sen antamista kroonista infektiota sairastaville tai toistuvia infektioita aiemmin sairastaneille potilaille (ks. kohta 4.3).

Potilailta on tutkittava tuberkuloosi-infektion mahdollisuus ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista. Qoyvolma-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Qoyvolma-valmisteen antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Qoyvolma-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Qoyvolma-hoitoa saavien potilaiden tilaa on seurattava tarkoin hoidon aikana ja sen jälkeen aktiivisen tuberkuloosin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi.

Potilasta on neuvottava hakeutumaan lääkäriin hoitoon, jos hänelle ilmaantuu infektiin viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Qoyvolma-hoitoa saa antaa ennen kuin infektio on hoidettu.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Immunosuppressiiviset lääkeaineet, kuten ustekinumabi, saattavat suurentaa pahanlaatuisten kasvainten riskiä. Osalle ustekinumabihoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneista potilaista sekä psoriaasipotilaille, jotka olivat mukana valmisteen markkinoille tulon jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa, kehittyi ihon ja muita kuin ihon pahanlaatuisia kasvaimia (ks. kohta 4.8).

Pahanlaatuisten kasvainten riski saattaa olla tavanomaista suurempi psoriaasipotilailla, jotka ovat saaneet sairautensa aikana hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä.

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joilla on aiemmin todettu pahanlaatuisia kasvaimia, tai potilailla, joiden hoitoa jatkettiin sen jälkeen, kun heille oli kehittynyt pahanlaatuinen kasvain ustekinumabihoitoa aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa Qoyvolma-hoidon antamista tälle potilasryhmälle.

Kaikkia potilaita, mutta erityisesti yli 60-vuotiaita potilaita, potilaita, jotka ovat aiemmin saaneet PUVA-hoitoa, sekä potilaita, jotka ovat saaneet pitkäkestoista immuunisalpaajahoitoa, on seurattava ihosyövän ilmaantumisen havaitsemiseksi (ks. kohta 4.8).

Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyyssreaktiot

Systeemiset

Vakavia yliherkkyyssreaktioita, jotka joissakin tapauksissa ovat ilmaantuneet useita päiviä hoidon lopettamisen jälkeen, on raportoitu markkinoille tulon jälkeen. Anafylaksiaa ja angioedeemaa on esiintynyt. Jos potilaalle ilmaantuu anafylaktinen tai muu vakava yliherkkyyssreaktio, asianmukainen hoito on aloitettava ja Qoyvolma-valmisteen antaminen on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Hengitystiet

Allergista alveoliittia, eosinofiilista pneumoniam ja ei-infektiivistä organisoituvaa pneumoniam on raportoitu ustekinumabin käytössä myyntiluvan saamisen jälkeen. Kliinisiä oireita olivat mm. yskä, hengenahdistus ja interstitiaaliset infiltraatit, jotka ilmaantuivat 1–3 annoksen jälkeen. Vakavia seurauksia ovat olleet hengityksen vajaatoiminta ja sairaalahoidon pitkittyminen. Oireiden on raportoitu lieventyneen ustekinumabin käytön lopettamisen jälkeen ja joissakin tapauksissa kortikosteroidien annon jälkeen. Jos infektio on suljettu pois ja diagnoosi varmistuu, lopeta ustekinumabihoito ja aloita tarkoituksenmukainen hoito (ks. kohta 4.8).

Sydän- ja verisuonitapahtumat

Myyntiluvan saamisen jälkeen tehdyssä havainnoivassa tutkimuksessa ustekinumabilille altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Qoyvolma-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Qoyvolma-hoidon aikana suositellaan välttämään. Erityisiä tutkimuksia ei ole tehty potilailla, jotka ovat äskettäin saaneet eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältäviä rokotteita. Tietoja elävien rokotteiden välityksellä saaduista sekundaarisista infektioista ustekinumabihoitoa saavilla potilailla ei ole. Qoyvolma-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Qoyvolma-hoitoa voidaan jatkaa aikaisintaan 2 viikon kuluttua rokotuksen jälkeen. Lääkettä määräävän lääkärin on tarkistettava kyseisen rokotteen valmisteyhteenvedosta rokotuksen jälkeiseen samanaikaiseen immunosuppressiolääkehoitoon liittyvät lisätiedot ja ohjeet.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabilille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.5 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Qoyvolma-hoitoa saaville potilaille voidaan antaa inaktivoituja taudinaiheuttajia sisältäviä tai eläviä taudinaiheuttajia sisältämättömiä rokotteita.

Pitkäkestoinen ustekinumabihoito ei vaimenna humoraalista immuunivastetta pneumokokkipolysakkaridi- tai tetanusrokotteille (ks. kohta 5.1).

Samanaikainen immunosuppressiivinen hoito

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa.

Nivelpsoriaasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoiton turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Qoyvolma-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Qoyvolma-hoitoon siirrytään muiden immunosuppressiivisten biologisten lääkkeiden käytön jälkeen (ks. kohta 4.5).

Immunoterapia

Ustekinumabihoitoa ei ole arvioitu potilailla, jotka ovat saaneet allergian siedätyshoitoa. Ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoiton jälkeen eksfoliativista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erythroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliativisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seuranta tarkkailla erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Qoyvolma-hoito pitää lopettaa.

Lupuksen kaltaiset reaktiot

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien kutaanista lupus erythematosusta ja lupuksen kaltaista oireyhtymää. Jos potilaalle ilmaantuu leesioita, etenkin auringolle altistuneilla ihoalueilla, tai jos niihin liittyy nivelkipua, potilaan on hakeuduttava viipymättä lääkärinhoitoon. Jos lupuksen kaltainen reaktio varmistuu, ustekinumabihoito pitää lopettaa ja asianmukainen hoito pitää aloittaa.

Erityisryhmät

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

Vähintään 65-vuotiailla ustekinumabia saaneilla potilailla ei havaittu hyväksyttyjä käyttöaiheita koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa kokonaiseroja valmisteiden tehossa ja turvallisuudessa nuorempiin potilaisiin nähden. Vähintään 65-vuotiaiden potilaiden vähäisen lukumäärän vuoksi ei kuitenkaan ollut mahdollista määrittää, eroaako heidän vasteensa nuoremmista potilaista. Koska iäkkäillä henkilöillä esiintyy yleensä enemmän infektioita, iäkkäiden potilaiden hoidossa on noudatettava varovaisuutta.

Polysorbaatti 80

Qoyvolma sisältää 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) tai 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei saa antaa Qoyvolma-hoidon aikana.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.6). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteen antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Vaiheen 3 tutkimusten populaatiofarmakokineettisissä analyyseissä selvitettiin psoriaasipotilaiden yleisimmin käyttämien samanaikaisten lääkitysten (esim. parasetamolin, ibuprofeenin,

asetyyilisalisyylihapon, metformiinin, atorvastatiinin, levotyroksiinin) vaikutusta ustekinumabin farmakokinetiikkaan. Näiden lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä ei havaittu viitteitä yhteisvaikutuksista. Tämän analyysin perustana käytettiin sitä, että vähintään 100 potilasta (yli 5 % tutkitusta potilasjoukosta) sai kyseistä samanaikaista lääkitystä vähintään 90 % tutkimuksen ajasta. Metotreksaatin, tulehduskipulääkkeiden, 6-merkaptopuriinin, atsatiopriinin ja suun kautta otettavien kortikosteroidien samanaikainen anto nivelpsoriasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille tai nivelpsoriasia tai Crohnin tautia sairastavien potilaiden aiempi altistus tuumorinekroositekijä-alfan (TNF- α :n) estäjille tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden aiempi altistus biologisille lääkevalmisteille (eli TNF- α :n estäjille ja/tai vedolitsumabille) ei vaikuttanut ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

In vitro -tutkimuksen ja aktiivista Crohnin tautia sairastavilla tutkittavilla tehdyn vaiheen I tutkimuksen tulokset viittaavat siihen, ettei annosta tarvitse muuttaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti CYP450-substraatteja (ks. kohta 5.2).

Psoriaasitutkimuksissa ei ole arvioitu ustekinumabihoidon tehoa ja turvallisuutta yhdistelmänä immunosuppressiivisten lääkkeiden, mukaan lukien biologiset lääkkeet, tai valohoidon kanssa. Nivelpsoriasitutkimuksissa metotreksaatin samanaikainen anto ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon (ks. kohta 4.4).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 15 viikkoa hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabivalmisteelle altistuneita raskauksia, joiden lopputulos tiedetään, mukaan lukien yli 450:stä ensimmäisen raskauskolmanneksen aikana altistuneesta raskaudesta, eivät osoita vastasyntyneillä olevan lisääntynyttä vakavien synnynnäisten epämuodostumien riskiä.

Eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Saatavissa oleva kliininen kokemus on kuitenkin vähäistä. Qoymolma-valmisteen käyttöä on varotoimenpiteenä syytä välttää raskaana oleville naisille.

Ustekinumabi läpäisee istukan. Sitä on havaittu ustekinumabihoitoa raskauden aikana saaneille naispotilaille syntyneiden imeväisten seerumissa. Tämän kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta kohdussa ustekinumabille altistuneilla imeväisillä voi syntymän jälkeen olla suurentunut infektioriski.

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden (kuten BCG-rokotteen) antamista imeväisille, jotka ovat kohdussa altistuneet ustekinumabille, ei suositella kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen tai kunnes imeväisen seerumissa ei enää ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Jos elävää taudinaiheuttajaa sisältävän rokotteiden antamisesta on yksittäiselle imeväiselle selvää kliinistä hyötyä, sitä voidaan harkita aiemmin, jos imeväisen seerumissa ei ole havaittavia ustekinumabipitoisuuksia.

Imetys

Kirjallisuudessa julkaistut suppeat tiedot viittaavat siihen, että ihmisellä erittyä hyvin pieniä ustekinumabimääriä rintamaitoon. Ei tiedetä, imeytyykö nieltä ustekinumabi systeemisesti. Koska

ustekinumabista saattaa aiheutua haittavaikutuksia imetettävälle lapselle, päätös imetyksen lopettamisesta hoidon ajaksi ja 15 viikoksi hoidon jälkeen tai Qoyvolma-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Qoyvolma-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ustekinumabin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuustietojen yhteenveto

Ustekinumabihoitoon liittyvien aikuisilla tehtyjen kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloiduilla jaksoilla yleisimpiä haittavaikutuksia (> 5 %:lla) olivat nenän ja nielun tulehdus ja päänsärky. Niiden katsottiin olevan useimmiten lieviä eivätkä ne edellyttäneet tutkimuslääkehoidon keskeyttämistä. Vakavin ustekinumabihoitoa koskeva raportoitu haittavaikutus on vakava yliherkkyysreaktio, anafylaksia mukaan lukien (ks. kohta 4.4). Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavien potilaiden kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavassa esitetyt turvallisuustiedot perustuvat 6 710 aikuispotilaan (joista 4 135 sairasti psoriaasia ja/tai nivelpsoriaasia, 1 749 sairasti Crohnin tautia ja 826 sairasti haavaista paksusuolitulehdusta) altistukseen ustekinumabille 14 vaiheen II ja vaiheen III tutkimuksessa. Tiedoissa on mukana psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla tehtyjen kliinisten tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikainen vähintään 6 kuukauden (4 577 potilasta) tai vähintään 1 vuoden (3 648 potilasta) ustekinumabialtistus. 2 194 psoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään 4 vuoden ajan, kun taas 1 148 psoriaasia tai Crohnin tautia sairastavaa potilasta altistui valmisteelle vähintään viiden vuoden ajan.

Taulukossa 1 esitetään luettelo aikuisilla tehdyissä kliinisissä psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa esiintyneistä sekä markkinoille tulon jälkeen raportoiduista haittavaikutuksista. Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden mukaan seuraavan esitystavan mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintymistiheysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Luettelo haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
Infektiot	Yleiset: ylähengitystieinfektiot, nenän ja nielun tulehdus, sinuiitti Melko harvinaiset: selluliitti, hammasinfektiot, vyöruusu (<i>herpes zoster</i>), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: hättavaikutus
Immuunijärjestelmä	Melko harvinaiset: yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien ihottuma, urtikaria) Harvinaiset: vakavat yliherkkyysreaktiot (mukaan lukien anafylaksia, angioedeema)
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinaiset: masennus
Hermosto	Yleiset: huimaus, päänsärky Melko harvinaiset: kasvohalvaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleiset: suunielun kipu Melko harvinaiset: nenän tukkoisuus Harvinaiset: allerginen alveoliitti, eosinofiilinen pneumonia Hyvin harvinaiset: organisoituva pneumonia*
Ruoansulatuselimistö	Yleiset: ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudus	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliativinen dermatiitti, yliherkkyysverisuonitulehdus Hyvin harvinaiset: rakkulainen pemfigoidi, kutaaninen lupus erythematosus
Luusto, lihakset ja sidekudos	Yleiset: selkäkipu, lihassärky, nivelkipu Hyvin harvinaiset: lupuksen kaltainen oireyhtymä
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Yleiset: väsymys, pistoskohdan punoitus, pistoskohdan kipu Melko harvinaiset: pistoskohdan reaktiot (kuten verenvuoto, verenpurkauma, kovettuma, turvotus ja kutina), voimattomuus

* Ks. kohta 4.4 Systeemiset ja hengitysteiden yliherkkyysreaktiot

Valikoitujen hättavaikutusten kuvaus

Infektiot

Psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdistusta sairastavilla potilailla tehdyissä lumelääkekontrolloiduissa tutkimuksissa infektioiden tai vakavien infektioiden yleisyys oli samankaltainen ustekinumabihoitoa saaneilla ja lumelääkehoitoa saaneilla potilailla. Näiden kliinisten tutkimusten lumelääkekontrolloidun jakson aikana infektioiden yleisyys oli ustekinumabihoitoa saaneilla 1,36 ja lumelääkehoitoa saaneilla 1,34 potilasvuotta kohden. Vakavien infektioiden esiintyvyys oli 0,03 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (30 vakavaa infektiota seurantajakson 930 potilasvuoden aikana) ja 0,03 lumelääkehoitoa saaneilla potilailla (15 vakavaa infektiota seurantajakson 434 potilasvuoden aikana) (ks. kohta 4.4).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdistusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 227 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdistusta koskeneissa tutkimuksissa). Infektioiden yleisyys oli 0,85 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa ja vakavien infektioiden yleisyys oli 0,02 potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (289 vakavaa infektiota seurantajakson 15 227 potilasvuoden aikana). Raportoituja vakavia infektiota olivat keuhkokuume, peräaukon paise, selluliitti, divertikuliitti, gastroenteriitti ja virusinfektiot.

Kliinisisä tutkimuksissa potilaille, joilla oli latentti tuberkuloosi ja jotka saivat samanaikaisesti isoniatsidihoitoa, ei kehittynyt tuberkuloosia.

Pahanlaatuiset kasvaimet

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten lumelääkekontrolloitujen jaksojen aikana pahanlaatuisten kasvainten esiintyvyys, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,11 sataa potilasvuotta kohden (yksi potilas seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,23:een lumelääkehoitoa saaneilla (yksi potilas seurantajakson 434 potilasvuoden aikana). Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli 0,43 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa (neljä potilasta seurantajakson 929 potilasvuoden aikana) verrattuna 0,46:een lumelääkehoitoa saaneilla (kaksi potilasta seurantajakson 433 potilasvuoden aikana).

Kliinisten psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneiden tutkimusten kontrolloitujen ja kontrolloimattomien jaksojen aikana 6 710 potilaan saama hoito vastaa 15 205 potilasvuoden ustekinumabialtistusta, ja seuranta-ajan mediaani oli 1,2 vuotta (1,7 vuotta psoriaasitutkimuksissa, 0,6 vuotta Crohnin tautia koskeneissa tutkimuksissa ja 2,3 vuotta haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa). Pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, raportoitiin 76 potilaalla, kun seuranta-aika oli 15 205 potilasvuotta (ilmaantuvuus 0,50 sataa potilasvuotta kohden ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurannassa). Pahanlaatuisten kasvainten ilmaantuvuus ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla oli verrattavissa väestössä keskimäärin odotettavissa olevaan ilmaantuvuuteen (vakioitu ilmaantuvuuden suhdeluku = 0,94 [95 %:n luottamusväli: 0,73; 1,18], korjattu iän, sukupuolen ja rodun mukaan). Yleisimmin ilmaantuneita pahanlaatuisia kasvaimia, ei-melanooma ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanooma ihosyövän esiintyvyys oli ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden seurantajakson aikana 0,46 sataa potilasvuotta kohden (69 potilasta seurantajakson 15 165 potilasvuoden aikana). Tyvi- ja okasolusyövän esiintyvyyden suhde (3:1) on verrannollinen koko väestössä odotettavissa olevaan suhteeseen (ks. kohta 4.4).

Yliherkkyysoireet

Ustekinumabilla tehtyjen kliinisten psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimusten kontrolloitujen jaksojen aikana ihottumaa ja nokkosihottumaa on kumpaakin havaittu alle 1 %:lla potilaista (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Kliinisisä tutkimuksissa on annettu kerta-annoksina enintään 6 mg/kg laskimoon eikä annosta rajoittavaa toksisuutta havaittu. Yliannostuksen yhteydessä suositellaan potilaan tilan seuranta haittavaikutusten oireiden ja merkkien havaitsemiseksi, ja asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, interleukiinin estäjät. ATC-koodi: L04AC05.

Qoymolma on ns. biosimilaari lääkevalmiste. Yksityiskohtaisempaa tietoa on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulta: <https://www.ema.europa.eu>.

Vaikutusmekanismi

Ustekinumabi on ihmisen monoklonaalinen IgG1 κ -vasta-aine, joka sitoutuu spesifisesti ihmisen sytokiiniin interleukiini-12:n (IL-12:n) ja interleukiini-23:n (IL-23:n) yhteiseen p40-proteiinin alayksikköön. Ustekinumabi estää ihmisen IL-12:n ja IL-23:n biologista aktiivisuutta estämällä p40:ää sitoutumasta IL-12R β 1-reseptoriproteiiniin, jota esiintyy immuunisolujen pinnalla. Ustekinumabi ei voi sitoutua IL-12:een tai IL-23:een, joka on jo sitoutunut solun pinnalla olevaan IL-12R β 1-reseptoriin. Siksi ustekinumabi ei todennäköisesti lisää IL-12- ja/tai IL-23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiineja, joita aktivoidut antigeeniä sisältävät solut, kuten makrofagit ja dendriittisolut, erittävät, ja molemmat sytokiinit osallistuvat immuunijärjestelmän toimintaan. IL-12 stimuloi luonnollisia tappajasoluja (NK-soluja) ja edistää CD4⁺ T-solujen differentiaatiota auttaja-T-solu tyyppi 1 (Th1) -fenotyyppiä, ja IL-23 indusoi auttaja-T-solu tyyppi 17 (Th17) -välitteistä aktivaatiota. IL-12:n ja IL-23:n poikkeava säätely liittyy kuitenkin immuunivälitteisiin sairauksiin, kuten psoriaasiin, nivelpsoriaasiin, Crohnin tautiin ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa, Crohnin taudissa ja haavaisessa paksusuolitulehduksessa katkaisemalla Th1- ja Th17-sytokiinireittien aktiivisuuden, joilla on keskeinen merkitys näiden sairauksien patologiassa.

Crohnin tautia sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten C-reaktiivista proteiinia (CRP) ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan. CRP:tä arvioitiin jatkotutkimuksen aikana, ja ylläpitovaiheessa havaitut vähenemät säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ustekinumabihoito vähensi induktiovaiheessa tulehdusmerkkiaineita, kuten CRP:tä ja ulosteen kalprotektiinia. Tällainen vaikutus säilyi koko ylläpitovaiheen ajan ja jatkotutkimuksen viikkoon 200 saakka.

Immunisaatio

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksen pitkäkestoisessa jatkotutkimuksessa ustekinumabihoitoa vähintään 3,5 vuoden ajan saaneilla aikuispotilailla esiintyi samankaltaisia vasta-ainevasteita sekä pneumokokkipolysakkaridi- että tetanusrokotteille kuin psoriaasipotilaiden verrokkiryhmällä, joka ei saanut systeemistä hoitoa. Niiden aikuispotilaiden osuudet olivat samankaltaiset, joille kehittyi pneumokokilta ja tetanukselta suojaava vasta-ainepitoisuus, ja vasta-ainetitterit olivat samankaltaiset sekä ustekinumabihoitoa saaneilla että verrokkipotilailla.

Kliininen teho

Läiskäpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 1 996 potilaalla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joille harkittiin valohoitoa tai systeemistä hoitoa. Lisäksi ustekinumabia ja etanerseptia verrattiin satunnaistetussa, arvioija-sokkoutetussa, aktiivista verrokkia käyttäneessä tutkimuksessa potilailla, joilla oli kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja joiden vaste siklosporiinille, metotreksaatille tai valohoidolle oli riittämätön, jotka eivät sietäneet niitä tai joille niiden käyttö oli vasta-aiheista.

Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) -tutkimuksessa arvioitiin 766 potilasta. Näistä potilaista 53 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistetut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen

jälkeen saman annoksen 12 viikon välein. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistettut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16, ja sen jälkeen 12 viikon välein. Jos potilas oli aluksi satunnaistettu saamaan ustekinumabia ja hänelle ilmaantui 75 %:n vaste PASI-arvolla (Psoriasis Area and Severity Index -arvo eli PASI aleni vähintään 75 % lähtötilanteeseen nähden) mitattuna sekä viikoilla 28 että 40, potilas satunnaistettiin uudelleen 12 viikon välein annettavaan ustekinumabiin tai lumelääkehoitoon (eli lääkeshoidon lopettamiseen). Lumelääkehoitoon viikolla 40 uudelleen satunnaistetuille potilaille aloitettiin ustekinumabi uudelleen heille alun perin aloitetulla annostusohjelmalla, kun viikolla 40 saavutetusta PASIn alenemisesta oli kumoutunut vähintään 50 %. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 76 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksessa arvioitiin 1 230 potilasta. Näistä potilaista 61 % ei ollut saanut muuhun systeemiseen hoitoon vastetta, ei sietänyt hoitoa tai se oli potilaalle vasta-aiheista. Ustekinumabiin satunnaistettut potilaat saivat 45 mg:n tai 90 mg:n annoksen viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen lisäannoksen viikolla 16. Lumelääkehoitoa viikoilla 0 ja 4 saamaan satunnaistettut potilaat siirrettiin saamaan ustekinumabia (joko 45 mg tai 90 mg) viikoilla 12 ja 16. Kaikkien potilaiden tilaa seurattiin 52 viikkoon saakka tutkimuslääkkeen ensimmäisestä antokerrasta lukien.

Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa arvioitiin 903 potilasta, joilla oli kohtalainen tai vaikea psoriaasi ja jotka eivät olleet saaneet muuhun systeemiseen hoitoon riittävää vastetta, eivät sietäneet hoitoa tai joille se oli vasta-aiheista. Tutkimuksessa verrattiin ustekinumabin ja etanerseptin tehoa ja arvioitiin niiden turvallisuutta. Tutkimuksen 12 viikon pituisessa aktiivista verrokkia käyttäneessä osiossa potilaat satunnaistettiin saamaan etanerseptia (50 mg kahdesti viikossa), ustekinumabia 45 mg viikolla 0 ja 4 tai ustekinumabia 90 mg viikolla 0 ja 4.

Psoriasis Study 1 ja 2 -tutkimuksissa taudin ominaisuudet olivat lähtötilanteessa yleisesti yhdenmukaiset kaikissa hoitoryhmissä. Hoidon alussa PASIn mediaani oli 17–18, BSA-% (Body Surface Area) ≥ 20 (mediaani) ja DLQI-pisteiden (Dermatology Life Quality Index) mediaani 10–12. Noin kolmanneksella (Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa) ja neljänneksellä (Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa) potilaista oli nivelpsoriaasi (psoriaasiartriitti). Taudin vaikeusaste oli samanlainen myös Psoriasis Study 3 -tutkimuksessa.

Näiden tutkimusten ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat viikolla 12 PASI 75-vasteen lähtötilanteeseen nähden (ks. taulukot 2 ja 3).

Taulukko 2. Yhteenveto Psoriasis Study 1 (PHOENIX 1) ja Psoriasis Study 2 (PHOENIX 2) -tutkimuksissa havaituista kliinisistä vasteista

	Viikko 12 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)			Viikko 28 3 annosta (viikko 0, viikko 4 ja viikko 16)	
	Lume- lääke	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Psoriasis Study 1 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	255	255	256	250	243
PASI 50-vaste N (%)	26 (10 %)	213 (84 %) ^a	220 (86 %) ^a	228 (91 %)	234 (96 %)
PASI 75-vaste N (%)	8 (3 %)	171 (67 %) ^a	170 (66 %) ^a	178 (71 %)	191 (79 %)
PASI 90-vaste N (%)	5 (2 %)	106 (42 %) ^a	94 (37 %) ^a	123 (49 %)	135 (56 %)
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	10 (4 %)	151 (59 %) ^a	156 (61 %) ^a	146 (58 %)	160 (66 %)
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	166	168	164	164	153
PASI 75-vaste N (%)	6 (4 %)	124 (74 %)	107 (65 %)	130 (79 %)	124 (81 %)

> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	89	87	92	86	90
PASI 75-vaste N (%)	2 (2 %)	47 (54 %)	63 (68 %)	48 (56 %)	67 (74 %)
Psoriasis Study 2 -tutkimus					
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	410	409	411	397	400
PASI 50-vaste N (%)	41 (10 %)	342 (84 %) ^a	367 (89 %) ^a	369 (93 %)	380 (95 %)
PASI 75-vaste N (%)	15 (4 %)	273 (67 %) ^a	311 (76 %) ^a	276 (70 %)	314 (79 %)
PASI 90-vaste N (%)	3 (1 %)	173 (42 %) ^a	209 (51 %) ^a	178 (45 %)	217 (54 %)
Lääkärin yleisarvion ^b perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	18 (4 %)	277 (68 %) ^a	300 (73 %) ^a	241 (61 %)	279 (70 %)
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	290	297	289	287	280
PASI 75-vaste N (%)	12 (4 %)	218 (73 %)	225 (78 %)	217 (76 %)	226 (81 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	120	112	121	110	119
PASI 75-vaste N (%)	3 (3 %)	55 (49 %)	86 (71 %)	59 (54 %)	88 (74 %)

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b Lääkärin yleisarvio (PGA = Physician Global Assessment)

Taulukko 3. Yhteenveto Psoriasis Study 3 (ACCEPT) -tutkimuksessa havaituista kliinisistä vasteista

	Psoriasis Study 3 -tutkimus		
	Etanersepti 24 annosta (50 mg kahdesti viikossa)	Ustekinumabi 2 annosta (viikko 0 ja viikko 4)	
		45 mg	90 mg
Satunnaistettujen potilaiden lukumäärä	347	209	347
PASI 50-vaste N (%)	286 (82 %)	181 (87 %)	320 (92 %) ^a
PASI 75-vaste N (%)	197 (57 %)	141 (67 %) ^b	256 (74 %) ^a
PASI 90-vaste N (%)	80 (23 %)	76 (36 %) ^a	155 (45 %) ^a
Lääkärin yleisarvion perusteella tauti hävinnyt tai vähäinen N (%)	170 (49 %)	136 (65 %) ^a	245 (71 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	251	151	244
PASI 75-vaste N (%)	154 (61 %)	109 (72 %)	189 (77 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	96	58	103
PASI 75-vaste N (%)	43 (45 %)	32 (55 %)	67 (65 %)

^a p < 0,001 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg tai 90 mg lumelääkkeeseen.

^b p = 0,012 verrattaessa ustekinumabia etanerseptiin.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa PASI 75-vaste säilyi merkitsevästi paremmin, kun hoito oli jatkuva, verrattuna hoidon lopettamiseen (p < 0,001). Samankaltaisia tuloksia havaittiin jokaisen ustekinumabiannoksen jälkeen. 1 vuoden kuluttua (viikolla 52) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 89 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 63 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus) (p < 0,001). Puolentoista vuoden kuluttua (viikolla 76) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 84 % oli saanut PASI 75-vasteen verrattuna 19 %:iin lumelääkkeeseen uudelleen satunnaistetuista (lääkehoidon lopetus). 3 vuoden kuluttua (viikolla 148) ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 82 % oli saanut

PASI 75-vasteen. 5 vuoden kuluttua (viikolla 244), ylläpitohoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista 80 % oli saanut PASI 75-vasteen.

Lumelääkehoitoon uudelleen satunnaistetuista potilaista, jotka aloittivat alkuperäisen ustekinumabihoito-ohjelman uudelleen, kun PASIn alenemisesta vähintään 50 % oli kumoutunut, 85 % saavutti PASI 75-vasteen uudelleen 12 viikon kuluttua hoidon uudelleen aloittamisen jälkeen.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa osoitettiin jokaisessa ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkeryhmään verrattuna merkitsevästi suurempaa paranemista DLQI-arvolla mitattuna viikolla 2 ja viikolla 12 lähtötilanteeseen verrattuna. Vaikutus säilyi viikolle 28. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa havaittiin samankaltaista merkitsevää paranemista viikolla 4 ja viikolla 12, ja vaikutus säilyi viikolle 24. Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa kynsipsoriaasin paraneminen (Nail Psoriasis Severity Index), SF-36 -kyselyn fyysisen ja henkisen osion yhteispisteiden paraneminen sekä paraneminen kutinaa mittaavassa VAS-pisteytyksessä (Visual Analogue Scale) oli merkitsevästi suurempaa kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkkeeseen verrattuna. Psoriasis Study 2 -tutkimuksessa myös HADS-pisteytyksen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ja WLQ-kyselyn (Work Limitations Questionnaire) tulokset olivat parantuneet merkitsevästi kummassakin ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä lumelääkehoitoon verrattuna.

Nivelpsoriaasi (aikuiset)

Ustekinumabin on osoitettu parantavan aktiivista nivelpsoriaasia sairastavien potilaiden merkkejä ja oireita, fyysistä toimintakykyä ja terveyteen liittyvää elämänlaatua sekä hidastavan perifeeristen niveltulehdusten etenemisnopeutta.

Ustekinumabin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa 927 potilaalla, joilla oli aktiivinen nivelpsoriaasi (≥ 5 turvonnutta ja ≥ 5 aristavaa niveltä) tulehduskipulääkkeiden tai sairauden kulkua muuttavien reumalääkkeiden käytöstä huolimatta. Tutkimukseen osallistuvien potilaiden nivelpsoriaasi oli diagnosoitu vähintään kuusi kuukautta aikaisemmin. Mukaan otettiin potilaita kustakin nivelpsoriaasityypistä, joita olivat moniniveltulehdus, johon ei liittynyt reumakyhmyä (39 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen arttriitti (28 %), epäsymmetrinen perifeeraalinen niveltulehdus (21 %), kärkinivelten (DIP-nivelten) tulehdus (12 %) ja arthritis mutilans -niveltulehdus (0,5 %). Molemmissa tutkimuksissa yli 70 %:lla potilaista oli lähtötilanteessa entesiitti ja yli 40 % prosentilla daktyliitti. Potilaat satunnaistettiin saamaan ustekinumabia 45 mg tai 90 mg tai plaseboa ihonalaisesti viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen 12 viikon välein. Noin 50 % potilaista jatkoi metotreksaattia vakioannostuksella (≤ 25 mg/viikko).

PsA Study 1 (PSUMMIT I) -tutkimuksessa 80 % potilaista ja PsA Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa 86 % potilaista oli saanut aiemmin sairauden kulkuun vaikuttavia reumalääkkeitä. Tutkimuksessa 1 ei sallittu aikaisempaa hoitoa TNF- α :n estäjillä. Tutkimuksessa 2 suurin osa potilaista % (58 %, $n = 180$) oli saanut aiemmin yhtä tai useaa TNF- α :n estäjää, ja yli 70 % näistä potilaista oli keskeyttänyt kyseisen hoidon sen tehottomuuden tai huonon siedettävyyden takia jossakin vaiheessa.

Merkit ja oireet

Ustekinumabihoitoa saaneilla todettiin merkitsevää paranemista taudin aktiivisuutta mittaavilla asteikoilla viikolla 24 lumelääkehoitoa saaneisiin verrattuna. Ensisijainen päätetapahtuma oli niiden potilaiden prosentuaalinen osuus, jotka saavuttivat American College of Rheumatology (ACR) 20-vasteen viikolla 24. Tärkeimmät tehoa koskevat tulokset on esitetty jäljempänä taulukossa 4.

Taulukko 4. Niiden potilaiden lukumäärä, jotka saavuttivat kliinisen vasteen Psoriatic arthritis Study 1 (PSUMMIT I)- ja Study 2 (PSUMMIT II) -tutkimuksessa viikon 24 kohdalla

	Psoriatic arthritis Study 1			Psoriatic arthritis Study 2		
	Lume	45 mg	90 mg	Lume	45 mg	90 mg
Satunnaisesti otettujen potilaiden lukumäärä	206	205	204	104	103	105
ACR 20-vaste, N (%)	47 (23 %)	87 (42 %) ^a	101 (50 %) ^a	21 (20 %)	45 (44 %) ^a	46 (44 %) ^a
ACR 50-vaste, N (%)	18 (9 %)	51 (25 %) ^a	57 (28 %) ^a	7 (7 %)	18 (17 %) ^b	24 (23 %) ^a
ACR 70-vaste, N (%)	5 (2 %)	25 (12 %) ^a	29 (14 %) ^a	3 (3 %)	7 (7 %) ^c	9 (9 %) ^c
<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75-vaste, N (%)	16 (11 %)	83 (57 %) ^a	93 (62 %) ^a	4 (5 %)	41 (51 %) ^a	45 (56 %) ^a
PASI 90-vaste, N (%)	4 (3 %)	60 (41 %) ^a	65 (44 %) ^a	3 (4 %)	24 (30 %) ^a	36 (44 %) ^a
Yhdistetty PASI 75- ja ACR 20-vaste, N (%)	8 (5 %)	40 (28 %) ^a	62 (42 %) ^a	2 (3 %)	24 (30 %) ^a	31 (38 %) ^a
≤ 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	154	153	154	74	74	73
ACR 20-vaste, N (%)	39 (25 %)	67 (44 %)	78 (51 %)	17 (23 %)	32 (43 %)	34 (47 %)
<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75-vaste, N (%)	14 (13 %)	64 (61 %)	73 (66 %)	4 (7 %)	31 (53 %)	32 (56 %)
> 100 kg:n painoisten potilaiden lukumäärä	52	52	50	30	29	31
ACR 20-vaste, N (%)	8 (15 %)	20 (38 %)	23 (46 %)	4 (13 %)	13 (45 %)	12 (39 %)
<i>Niiden potilaiden lukumäärä, joiden BSA-% $\geq 3^d$</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75-vaste, N (%)	2 (5 %)	19 (48 %)	20 (53 %)	0	10 (45 %)	13 (54 %)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d Niiden potilaiden lukumäärä, joilla BSA-% (ihottuman peitossa oleva ihoalue) oli ≥ 3 % lähtötilanteessa

ACR 20-, ACR 50- ja ACR 70-vasteet paranivat edelleen tai säilyivät ennallaan viikolle 52 (tutkimuksissa PsA Study 1 ja 2) ja viikolle 100 (tutkimuksessa PsA Study 1). Tutkimuksen PsA

Study 1 viikolla 100 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 57 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 64 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista. Tutkimuksen PsA Study 2 viikolla 52 ACR 20-vasteen saaneiden osuus oli 47 % 45 mg:n annoksia käyttäneistä ja 48 % 90 mg:n annoksia käyttäneistä potilaista.

Myös mukautetun PsARC-vastekriteerin saavuttaneiden potilaiden osuus oli merkitsevästi suurempi ustekinumabiryhmissä kuin lumelääkeryhmissä viikolla 24. PsARC-vasteet säilyivät viikoille 52 ja 100. Niillä ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla, joilla oli spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti, osoitettiin lumelääkkeeseen verrattuna 50 ja 70 prosentin paranemista BASDAI-indeksillä (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) mitattuna viikolla 24.

Ustekinumabihoitoa saaneiden ryhmässä vasteet olivat samansuuruisia riippumatta siitä, saivatko potilaat samanaikaisesti metotreksaattia vai eivät, ja ne säilyivät viikoille 52 ja 100. Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joita oli aiemmin hoidettu TNF- α :n estäjillä, saavuttivat paremman vasteen viikolla 24 kuin lumelääkettä saaneet potilaat (ACR 20-vaste viikolla 24 oli 45 mg saaneiden ryhmässä 37 %, 90 mg saaneiden ryhmässä 34 % ja lumelääkeryhmässä 15 %; $p < 0,05$), ja vasteet säilyivät viikolle 52.

Potilailla, joilla oli lähtötilanteessa entesiitti ja/tai daktyliitti, todettiin tutkimuksessa PsA Study 1 ustekinumabiryhmissä merkitsevää paranemista entesiitti- ja daktyliittipisteissä lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Tutkimuksessa PsA Study 2 todettiin merkitsevää paranemista entesiittipisteissä ja numeerista (ei tilastollisesti merkitsevää) paranemista daktyliittipisteissä ustekinumabia 90 mg saaneiden ryhmässä verrattuna lumelääkettä saaneeseen ryhmään viikolla 24. Entesiittipisteet ja daktyliittipisteet säilyivät parempina viikoille 52 ja 100.

Radiologinen vaste

Kummankin käden ja jalkaterän rakenneaurio ilmaisttiin van der Heijde-Sharp -kokonaispisteiden (vdH-S-pisteiden) muutoksena lähtötilanteeseen verrattuna, kun pisteytystä oli muutettu nivelpsoriaasin suhteen lisäämällä siihen distaaliset sorminivelet. Ennalta määritellyssä integroidussa analyysissä yhdistettiin tutkimuksiin PsA Study 1 ja 2 osallistuneiden 927 tutkittavan tiedot. Ustekinumabin osoitettiin vähentävän rakenneaurioiden etenemisnopeutta tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna, mikä mitattiin modifioitujen vdH-S-kokonaispisteiden (pisteiden keskiarvo $\pm$ keskihajonta oli lumeryhmässä $0,97 \pm 3,85$ verrattuna 45 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,40 \pm 2,11$ ($p < 0,05$) ja 90 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin $0,39 \pm 2,40$ ($p < 0,001$)) muutoksena lähtötilanteesta viikkoon 24. Tämä vaikutus painottui tutkimukseen PsA Study 1. Tämä vaikutus katsottiin osoitetuksi riippumatta metotreksaatin samanaikaisesta käytöstä ja se säilyi viikoille 52 (integroitua analyysiä) ja 100 (PsA Study 1).

Fyysinen toimintakyky ja terveyteen liittyvä elämänlaatu

Ustekinumabihoitoa saaneiden potilaiden fyysinen toimintakyky parani merkitsevästi HAQ-DI-indeksillä (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire) mitattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden suhteellinen osuus, joilla HAQ-DI-indeksi parani kliinisesti merkityksellisesti $\geq 0,3$, oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi lumelääkeryhmiin verrattuna. HAQ-DI-pisteiden paraneminen lähtötilanteesta säilyi viikoille 52 ja 100.

Ustekinumabiryhmissä DLQI-pisteet paranivat merkitsevästi enemmän lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24, mikä säilyi viikoille 52 ja 100. PsA Study 2 -tutkimuksessa FACIT-F-pistemäärät (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue) paranivat ustekinumabiryhmissä merkitsevästi lumelääkeryhmiin verrattuna viikolla 24. Myös niiden potilaiden osuus, joilla todettiin väsymyksen kliinisesti merkityksellinen paraneminen FACIT-F-asteikolla (4 pistettä), oli ustekinumabiryhmissä merkitsevästi suurempi kuin lumelääkeryhmässä. FACIT-pisteiden paraneminen säilyi viikolle 52.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä lapsuusiän idiopaattisen niveltulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa

pediatrisessa potilasryhmässä. Esitetyt kynä ei ole tutkittu pediatriassa psoriaasipotilailla eikä sitä suositella pediatrien potilaiden käyttöön.

Crohnin tauti

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeasteisesti aktiivista Crohnin tautia (Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaavat CDAI-pisteet [Crohn's Disease Activity Index] ≥ 220 , mutta ≤ 450). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului kaksi 8 viikon mittaista induktiotutkimusta (UNITI-1 ja UNITI-2), joissa valmiste annettiin laskimoon. Tätä seurasi 44 viikon mittainen satunnaistettu ylläpito-hoidon lopettamista selvittänyt tutkimus (IM-UNITI), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa 52 viikon ajan.

Induktio-tutkimuksissa oli mukana 1 409 potilasta (UNITI-1, n = 769; UNITI-2, n = 640). Kummankin induktio-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli kliinisen vasteen (joksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen ≥ 100 pistettä) saaneiden tutkittavien osuus viikolla 6. Hoidon tehoa koskevia tietoja kerättiin ja analysoitiin kummassakin tutkimuksessa viikkoon 8 saakka. Samanaikaisiksi hoidoiksi sallittiin suun kautta otettavat kortikosteroidit, immuniteettiä muuntavat lääkevalmisteet, aminosalisylaattit ja antibiootit, ja 75 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Potilaat satunnaistettiin kummassakin tutkimuksessa saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annos jotakin seuraavista: suhteutettu suositusannos noin 6 mg/kg (ks. QoVvoma 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2), 130 mg:n vakioannos ustekinumabia tai lumelääkettä.

Tutkimuksessa UNITI-1 mukana olleiden potilaiden aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut tai potilaat eivät olleet sietäneet hoitoa. Potilaista noin 48 %:lla yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito oli epäonnistunut, ja 52 %:lla kaksi tai kolme aiempaa TNF- α :n estäjähoitoa oli epäonnistunut. Tässä tutkimuksessa alkuvaiheen vaste oli riittämätön (primaari vasteen puuttuminen) 29,1 %:lla potilaista, vasteen saamisen jälkeen vaste oli hävinnyt, (sekundaarinen vasteen puuttuminen) 69,4 %:lla potilaista ja TNF- α :n estäjähoitoa ei ollut sietänyt 36,4 % potilaista.

Tutkimuksen UNITI-2 potilailla vähintään yksi tavanomainen hoito, mukaan lukien kortikosteroidit tai immuniteettiä muuntavat lääkevalmisteet, oli epäonnistunut. Potilaat joko eivät olleet aiemmin saaneet TNF- α :n estäjiä (68,6 %) tai olivat saaneet niitä aiemmin eikä hoito ollut epäonnistunut (31,4 %).

Sekä tutkimuksessa UNITI-1 että UNITI-2 merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli saanut kliinisen vasteen ja saavuttanut remission verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 5). Kliininen vaste ja remissio olivat jo viikolla 3 merkittäviä ustekinumabihoitoa saaneessa ryhmässä, ja ne paranivat edelleen viikkoon 8 saakka. Näissä induktio-tutkimuksissa teho oli parempi ja säilyi paremmin suhteutettua annosta saaneen ryhmän potilailla verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään. Tämän vuoksi laskimoon annettavaksi induktioannokseksi suositellaan suhteutettua annostusta.

Taulukko 5. Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI 2

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Lumelääke N = 247	Suosittelun ustekinumabi-annos N = 249	Lumelääke N = 209	Suosittelun ustekinumabi-annos N = 209
Kliininen remissio, viikko 8	18 (7,3 %)	52 (20,9 %) ^a	41 (19,6 %)	84 (40,2 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 6	53 (21,5 %)	84 (33,7 %) ^b	60 (28,7 %)	116 (55,5 %) ^a
Kliininen vaste (100 pistettä), viikko 8	50 (20,2 %)	94 (37,8 %) ^a	67 (32,1 %)	121 (57,9 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 3	67 (27,1 %)	101 (40,6 %) ^b	66 (31,6 %)	106 (50,7 %) ^a
70 pisteen vaste, viikko 6	75 (30,4 %)	109 (43,8 %) ^b	81 (38,8 %)	135 (64,6 %) ^a

Kliiniseksi remissioksi määritellään CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

70 pisteen vasteeksi määritellään CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 70 pistettä

* TNF- α :n estäjähoidon epäonnistuminen

** Tavanomaisen hoidon epäonnistuminen

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ylläpitohoitoa selvittäneessä tutkimuksessa (IM-UNITI) oli mukana 388 potilasta, jotka saivat 100 pisteen kliinisen vasteen tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 ustekinumabi-induktiohoidon viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan ylläpitohoitona ihon alle joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (suositeltu ylläpitoannostus, ks. kohta 4.2).

Kliininen remissio ja vaste olivat säilyneet viikolla 44 huomattavasti suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (ks. taulukko 6).

Taulukko 6. Kliinisen vasteen ja remission säilyminen tutkimuksessa IM-UNITI (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke*	90 mg ustekinumabia 8 viikon välein	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Kliininen remissio	36 %	53 % ^a	49 % ^b
Kliininen vaste	44 %	59 % ^b	58 % ^b
Kliininen vaste ilman kortikosteroidien käyttöä	30 %	47 % ^a	43 % ^c
Kliininen vaste, jos:			
potilas oli remissiassa ylläpitohoidon alkaessa	46 % (36/79)	67 % (52/78) ^a	56 % (44/78)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3002 [‡]	44 % (31/70)	63 % (45/72) ^c	57 % (41/72)
potilas ei ollut aiemmin saanut TNF- α :n estäjiä	49 % (25/51)	65 % (34/52) ^c	57 % (30/53)
potilas tullut mukaan tutkimuksesta CRD3001 [§]	26 % (16/61)	41 % (23/56)	39 % (22/57)

Kliiniseksi remissioksi määriteltiin CDAI-pisteet < 150; Kliiniseksi vasteeksi määriteltiin CDAI-pisteiden väheneminen vähintään 100 pistettä tai kliininen remissio

* Lumelääkeryhmän potilaat olivat saaneet vasteen ustekinumabihoitoon ja heidät oli satunnaistettu lumelääkehoitoon ylläpitohoidon alkaessa.

[†] Potilaat, joilla oli 100 pisteen kliininen vaste ustekinumabihoitoon ylläpitohoidon alkaessa

[‡] Potilaat, joiden tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta hoito TNF- α :n estäjillä ei ollut epäonnistunut

[§] Potilaat, jotka eivät reagoineet TNF- α :n estäjähoitoon/sietäneet TNF- α :n estäjähoitoa

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c numeerisesti merkitsevä (p < 0,05)

Tutkimuksen IM-UNITI 129 potilaasta 29 potilaan vaste ustekinumabille ei säilynyt, kun he saivat hoitoa 12 viikon välein, joten heidän ustekinumabiannostuksensa voitiin muuttaa annettavaksi 8 viikon välein. Vasteen häviämiseksi määriteltiin CDAI-pisteet $\geq$ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen $\geq$ 100 pistettä lähtötilanteesta. Näistä potilaista 41,4 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa annosmuutoksen jälkeen.

Potilaat, jotka eivät induktiotutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI-2 olleet saaneet kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon viikolla 8 (476 potilasta), siirtyivät ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen (IM-UNITI) satunnaistamattomaan osioon ja saivat silloin 90 mg:n ustekinumabi-

injektion ihon alle. Kahdeksan viikkoa myöhemmin 50,5 % potilaista sai kliinisen vasteen ja jatkoi ylläpitohoitoa 8 viikon välein. Näistä ylläpitohoitoa jatkaneista potilaista valtaosalla (68,1 %) vaste säilyi ja valtaosa saavutti remission (50,2 %) viikolla 44, joten potilaiden osuudet olivat samankaltaiset kuin ustekinumabi-induktiohoitoon sen alussa vasteen saaneilla.

Niistä 131 potilaasta, jotka saivat vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon ja satunnaistettiin ylläpitohoitoa koskeneen tutkimuksen alussa lumelääkeryhmään, 51 potilasta menetti sen jälkeen vasteen ja sai 90 mg ustekinumabia ihon alle 8 viikon välein. Valtaosalla potilaista, jotka menettivät vasteen ja aloittivat ustekinumabihoiton uudelleen, tämä tapahtui 24 viikon induktioinfuusioiden aikana. Näistä 51 potilaasta 70,6 % saavutti kliinisen vasteen ja 39,2 % saavutti kliinisen remission 16 viikkoa ensimmäisen ihon alle annetun ustekinumabiannoksen jälkeen.

Tutkimuksen IM-UNITI potilaat, jotka jatkoivat tutkimuksessa viikkoon 44 saakka, saivat jatkaa hoitoa jatkotutkimuksessa. Jatkotutkimukseen mukaan tulleilla ja ustekinumabihoitoa saaneilla 567 potilaalla kliininen remissio ja vaste säilyivät yleensä viikkoon 252 saakka sekä niillä, joiden hoito TNF:n estäjillä epäonnistui, että niillä, joilla tavanomaiset hoidot epäonnistuivat.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa Crohnin tautia sairastavat potilaat saivat hoitoa 5 vuoteen saakka, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskopia

252 potilaalla, joilla oli lähtötilanteessa osatutkimukseen soveltuva endoskopiaalla todettava taudin aktiivisuus, limakalvoa tutkittiin endoskopiassa. Ensisijainen päätetapahtuma oli SES-CD-pisteiden (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease) muutos lähtötilanteesta, haavaumien esiintymistä/kokoa kuvaavat yhteispisteet viidellä ileumin ja koolonin alueella, haavaumien peittämän limakalvon pinta-alan osuus, limakalvon pinta-alan osuus, jossa muita muutoksia, sekä ahtaumien/striktuurien esiintyminen/tyyppi. SES-CD-pisteiden muutos laskimoon annetun induktiokerta-annoksen jälkeen oli viikolla 8 suurempi ustekinumabiryhmässä ($n = 155$, keskimuutos = -2,8) kuin lumelääkeryhmässä ($n = 97$, keskimuutos = -0,7, $p = 0,012$).

Fisteleissä todettava vaste

Niiden potilaiden osajoukossa, joilla oli lähtötilanteessa vuotavia fisteleitä (8,8 %; $n = 26$), 12 potilasta 15 ustekinumabihoitoa saaneesta potilaasta (80 %) saavutti fistelivasteen 44 viikon aikana (fistelivasteeksi määriteltiin vuotavien fisteleiden lukumäärän väheneminen ≥ 50 % induktiotutkimuksen lähtötilanteesta) verrattuna 5 potilaaseen 11 lumelääkettä saaneesta (45,5 %).

Terveysteen liittyvä elämänlaatu

Terveysteen liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla kyselyllä (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire, IBDQ) ja SF-36-kyselyllä. Tutkimusten UNITI-1 ja UNITI-2 viikolla 8 todettiin, että ustekinumabia saavien potilaiden IBDQ-kokonaispisteet ja SF-36-kyselyn mielenterveyttä koskevan osion yhteispisteet (Mental Component Summary Score) sekä tutkimuksen UNITI-2 SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteispisteet (Physical Component Summary Score) olivat tilastollisesti merkitsevästi suuremmat ja parantuneet kliinisesti merkittävästi lumevalmisteseen verrattuna. Pisteiden paraneminen säilyi IM-UNITI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka yleensä paremmin ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna. Terveysteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

Haavaainen paksusuolitulehdus

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa selvitettiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa aikuispotilailla, jotka sairastivat kohtalaisesti tai vaikeaa-asteisesti aktiivista haavaista paksusuolitulehdusta (Mayo-pistemäärä 6–12; endoskopiaosa-alueen pistemäärä ≥ 2). Kliiniseen kehitysohjelmaan kuului yksi induktiotutkimus (eli UNIFI-I), jossa valmiste annettiin laskimoon. Hoitoa annettiin enintään 16 viikkoa, ja sitä seurasi 44 viikon pituinen satunnaistettu ylläpito- ja lopettamistutkimus (eli UNIFI-M), jossa valmiste annettiin ihon alle. Tutkimuksissa annettiin näin ollen hoitoa vähintään 52 viikon ajan.

Tutkimusten UNIFI-I ja UNIFI-M esitetyt tehon tulokset perustuivat endoskopioiden keskitettyyn tarkasteluun.

UNIFI-I-tutkimuksessa oli mukana 961 potilasta. Induktio- ja ylläpidon ensisijainen päätetapahtuma oli niiden tutkittavien osuus, jotka olivat kliinisessä remissiossa viikolla 8. Potilaat satunnaistettiin saamaan viikolla 0 laskimoon kerta-annoksena joko suhteutetun suositusannoksen noin 6 mg/kg (ks. kohta 4.2, taulukko 1), 130 mg:n vakioannoksen ustekinumabia tai lumelääkettä.

Suun kautta otettavien kortikosteroidien, immunitettia muuntavien lääkevalmisteiden ja aminosalisylaattien samanaikainen käyttö oli sallittua, ja 90 % potilaista jatkoi vähintään yhden tällaisen lääkkeen käyttöä. Tutkimuksessa mukana olleiden potilaiden aiempi tavanomainen hoito (kortikosteroidit tai immunitettia muuntavat lääkevalmisteet) tai hoito vähintään yhdellä biologisella lääkevalmisteella (jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi) piti olla epäonnistunut. 49 %:lla potilaista oli epäonnistunut tavanomainen hoito, mutta ei biologinen lääkehoito (näistä 94 % ei ollut aiemmin saanut biologisia lääkevalmisteita). 51 %:lla potilaista oli epäonnistunut jokin biologinen lääkehoito tai potilas ei ollut sietänyt sitä. Noin 50 %:lla potilaista oli epäonnistunut vähintään yksi aiempi TNF- α :n estäjähoito (näistä 48 % ei ollut saanut primaarivastetta), ja 17 %:lla oli epäonnistunut vähintään yksi TNF- α :n estäjähoito ja vedolitsumabihoito.

UNIFI-I-tutkimuksessa merkittävästi suurempi osa ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 8 verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (taulukko 7). Aikaisimmalla sovitulla tutkimuskäynnillä jo viikolla 2 ja jokaisella tutkimuskäynnillä sen jälkeen verenvuotoa peräsuolesta ei ollut tai ulostustiheys oli normalisoitunut suuremmalla osalla ustekinumabihoitoa saaneista potilaista verrattuna lumelääkehoitoa saaneisiin potilaisiin. Osittaisissa Mayo-pisteissä ja oireenmukaisessa remissiossa havaittiin jo viikolla 2 merkittäviä eroja ustekinumabin ja lumelääkkeen välillä.

Suhteutettua annosta (6 mg/kg) saaneessa ryhmässä teho oli valikoitujen päätetapahtumien osalta parempi verrattuna 130 mg:n annoksia saaneeseen ryhmään, joten suhteutettua annostusta suositellaan laskimoon annettavaksi induktioannokseksi.

Taulukko 7. Yhteenveto keskeisistä tehon päätetapahtumista UNIFI-I-tutkimuksissa (viikko 8)

	Lumelääke N = 319	Suosittelun ustekinumabiannos £ N = 322
Kliininen remissio*	5 %	16 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	9 % (15/158)	19 % (29/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	1 % (2/161)	13 % (21/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	0 % (0/47)	10 % (6/58) ^c
Kliininen vaste[§]	31 %	62 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	35 % (56/158)	67 % (104/156) ^b
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut [¥]	27 % (44/161)	57 % (95/166) ^b
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	28 % (13/47)	52 % (30/58) ^c
Limakalvon paraneminen[†]	14 %	27 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	21 % (33/158)	33 % (52/156) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut	7 % (11/161)	21 % (35/166) ^b

Oireenmukainen remissio [‡]	23 %	45 % ^b
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen [†]	8 %	21 % ^b

[‡] Taulukossa 1 mainitun painoon perustuvan annostuksen mukainen ustekinumabiannos infuusiona.

* Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .

§ Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän pieneneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä, kun joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.

† Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.

‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.

† Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

^a $p < 0,001$

^b Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)

^c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

UNIFI-M-tutkimuksessa arvioitiin 523 potilasta, jotka saivat kliinisen vasteen UNIFI-I-tutkimuksessa laskimoon annettuun ustekinumabikerta-annokseen. Potilaat satunnaistettiin saamaan ihon alle ylläpitoannoksena joko 90 mg ustekinumabia 8 viikon välein, 90 mg ustekinumabia 12 viikon välein tai lumelääkettä 44 viikon ajan (ks. suositellut ylläpitoannokset Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Qoyvolma-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku tai esitäytetty kynä valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2).

Merkittävästi suurempi osa kummankin ustekinumabihoitoa saaneen ryhmän potilaista oli kliinisessä remissiossa viikolla 44 verrattuna lumelääkehoitoa saaneeseen ryhmään (ks. taulukko 8).

Taulukko 8. Yhteenveto keskeisistä tehon mittareista UNIFI-M-tutkimuksessa (viikko 44; 52 viikkoa induktioannoksen käytön aloittamisen jälkeen)

	Lumelääke* N = 175	90 mg ustekinumabi a 8 viikon välein N = 176	90 mg ustekinumabia 12 viikon välein N = 172
Kliininen remissio**	24 %	44 % ^a	38 % ^b
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	31 % (27/87)	48 % (41/85) ^d	49 % (50/102) ^d
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut ¥	17 % (15/88)	40 % (36/91) ^c	23 % (16/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	15 % (4/27)	33 % (7/21) ^e	23 % (5/22) ^e
Kliinisen vasteen säilyminen viikkoon 44 saakka §	45 %	71 % ^a	68 % ^a
potilailla, joilla tavanomainen hoito on epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ole epäonnistunut	51 % (44/87)	78 % (66/85) ^c	77 % (78/102) ^c
potilailla, joilla biologinen hoito on epäonnistunut ¥	39 % (34/88)	65 % (59/91) ^c	56 % (39/70) ^d
potilailla, joilla sekä TNF- että vedolitsumabihoito on epäonnistunut	41 % (11/27)	67 % (14/21) ^e	50 % (11/22) ^e
Limakalvon paraneminen [†]	29 %	51 % ^a	44 % ^b
Kliinisen remission säilyminen viikkoon 44 saakka [‡]	38 % (17/45)	58 % (22/38)	65 % (26/40) ^c
Kliininen remissio ilman kortikosteroidihoitoa ^e	23 %	42 % ^a	38 % ^b

Pysyvä remissio ^l	35 %	57 % ^c	48 % ^d
Oireenmukainen remissio [‡]	45 %	68 % ^c	62 % ^d
Yhdistetty oireenmukainen remissio ja limakalvon paraneminen [‡]	28 %	48 % ^c	41 % ^d

* Laskimoon annettuun ustekinumabiin saadun vasteen jälkeen.

** Kliiniseksi remissioksi on määritelty Mayo-pistemäärä ≤ 2 pistettä, kun minkään yksittäisen osa-alueen pistemäärä ei ole > 1 .

§ Kliiniseksi vasteeksi on määritelty Mayo-pistemäärän väheneminen ≥ 30 % lähtötilanteesta ja ≥ 3 pistettä sekä joko peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärän vähenemä ≥ 1 lähtötilanteesta tai peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

¥ Jokin TNF- α :n estäjä ja/tai vedolitsumabi.

† Limakalvon paranemiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1.

£ Kliinisen remission säilymiseksi viikkoon 44 saakka määritellään kliinisessä remissiossa olevien potilaiden kliinisen remission säilyminen lähtötilanteesta viikkoon 44.

€ Kliiniseksi remissioksi ilman kortikosteroidihoitoa määriteltiin viikolla 44 kliinisessä remissiossa olleet potilaat, jotka eivät käyttäneet kortikosteroideja.

l Pysyväksi remissioksi määriteltiin osittainen Mayo-remissio ≥ 80 %:ssa kaikista viikkoa 44 edeltävistä käynneistä ja osittainen Mayo-remissio viimeisellä käynnillä (viikko 44).

‡ Oireenmukaiseksi remissioksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen Mayo-pistemäärä 0 tai 1 ja peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0.

‡ Yhdistetyksi oireenmukaiseksi remissioksi ja limakalvon paranemiseksi on määritelty ulostustiheyden osa-alueen pistemäärä 0 tai 1, peräsuoliverenvuodon osa-alueen pistemäärä 0 ja endoskopian osa-alueen pistemäärä 0 tai 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,001$)

d Nimellisesti merkitsevä ($p < 0,05$)

e Ei tilastollisesti merkitsevä

Ustekinumabin hyödyllinen vaikutus kliiniseen vasteeseen, limakalvon paranemiseen ja kliiniseen remissioon havaittiin induktio- ja ylläpito-hoidossa sekä potilailla, joilla tavanomainen hoito oli epäonnistunut, mutta biologinen hoito ei ollut epäonnistunut, että potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä oli epäonnistunut, mukaan lukien potilaat, jotka eivät saaneet primaarivastetta hoitoon TNF- α :n estäjillä. Induktiohoidossa havaittiin hyödyllinen vaikutus myös potilailla, joilla vähintään yksi aiempi hoito TNF- α :n estäjillä ja vedolitsumabihoito oli epäonnistunut. Potilaiden lukumäärä tässä osajoukossa oli kuitenkin liian pieni, jotta hoidon hyödyistä ylläpito-hoidon aikana voitaisiin tässä potilasryhmässä tehdä varmoja päätelmiä.

Viikolla 16 vasteen ustekinumabi-induktiohoitoon saaneet

Ustekinumabihoitoa saaneet potilaat, joilla ei ollut vastetta UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, saivat 90 mg ustekinumabia ihon alle viikolla 8 (36 % potilaista). Näistä potilaista 9 % niistä, jotka satunnaistettiin alkuvaiheessa saamaan suositeltua induktioannosta, saavutti kliinisen remission ja 58 % sai kliinisen vasteen viikolla 16.

Potilaat, joilla ei ollut kliinistä vastetta ustekinumabi-induktiohoitoon UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8, mutta oli vaste viikolla 16 (157 potilasta), siirtyivät UNIFI-M-tutkimuksen satunnaistamattomaan osioon ja jatkoivat hoitoa ylläpitoannostuksella 8 viikon välein. Valtaosalla näistä potilaista (62 %) vaste säilyi, ja 30 % saavutti remission viikolla 44.

Jatkotutkimus

UNIFI-tutkimuksessa viikkoon 44 saakka mukana olleet potilaat soveltuivat jatkamaan hoitoa jatkotutkimuksessa. Niillä 400 potilaalla, jotka tulivat jatkotutkimukseen mukaan ja saivat siinä ustekinumabihoitoa 12 viikon tai 8 viikon välein, oireet pysyivät remissiossa yleensä viikkoon 200 saakka, jos tavanomainen hoito (mutta ei biologinen hoito) oli epäonnistunut ja jos biologinen hoito oli epäonnistunut, mukaan lukien jos sekä TNF:n estäjähoito että vedolitsumabihoito olivat epäonnistuneet. Niistä potilaista, jotka saivat ustekinumabihoitoa 4 vuoden ajan ja jotka arvioitiin ylläpito-hoidon 200 viikon aikapisteessä käyttämällä täyttä Mayo-pisteytystä, 74,2 %:lla (69 tutkittavalla 93:sta) limakalvojen paraneminen oli säilynyt ja 68,3 %:lla (41 tutkittavalla 60:sta) kliininen remissio oli säilynyt.

Turvallisuusanalyysissä oli mukana 457 potilasta (1 289,9 henkilövuotta), joita seurattiin viikkoon 220 saakka. Siinä todettiin, että viikoilla 44–220 turvallisuusprofiili oli verrattavissa viikkoon 44 saakka havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Tässä jatkotutkimuksessa, jossa haavaista paksusuolitulehdusta sairastavat potilaat saivat hoitoa enimmillään 4 vuoden ajan, ei tunnistettu uusia turvallisuutta koskevia huolenaiheita.

Endoskooppinen normalisoituminen

Endoskooppiseksi normalisoitumiseksi määriteltiin endoskopian osa-alueen Mayo-pistemäärä 0, ja se havaittiin UNIFI-I-tutkimuksessa jo viikolla 8. UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 endoskooppisen normalisoitumisen oli saavuttanut 24 % ustekinumabia 12 viikon välein saaneista ja 29 % ustekinumabia 8 viikon välein saaneista potilaista verrattuna 18 %:iin lumelääkeryhmän potilaista.

Limakalvon histologinen ja histologis-endoskooppinen paraneminen

Histologista paranemista (määriteltiin neutrofiilien infiltraatioksi < 5 %:iin kryptista, ei kryptien tuhoa eikä eroosiota, haavaumia eikä granulaatiokudosta) arvioitiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44. Viikolla 8 laskimoon induktiohoitona annetun kerta-annoksen jälkeen merkittävästi suurempi osa suositeltua annosta saaneen ryhmän potilaista saavutti histologisen paranemisen (36 %) verrattuna lumelääkeryhmän potilaisiin (22 %). Viikolla 44 tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen merkittävästi useammalla histologisesti parantuneella potilaalla ustekinumabia 12 viikon välein (54 %) ja 8 viikon välein (59 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (33 %) verrattuna.

Limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen yhdistetyksi päätetapahtumaksi määriteltiin tutkittavat, joilla limakalvo oli parantunut ja jotka olivat myös parantuneet histologisesti UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 ja UNIFI-M-tutkimuksen viikolla 44 arvioituna. Ustekinumabia suositusannoksina saaneilla potilailla todettiin viikolla 8 merkittävää edistymistä limakalvon histologis-endoskooppisen paranemisen päätetapahtumassa lumehoitoryhmään (9 %, ustekinumabiryhmässä 18 %) verrattuna. Tämän vaikutuksen havaittiin säilyneen viikolla 44 merkittävästi useammalla potilaalla, joiden limakalvo oli histologis-endoskooppisesti parantunut, ustekinumabia 12 viikon välein (39 %) ja 8 viikon välein (46 %) saaneissa ryhmissä lumelääkeryhmään (24 %) verrattuna.

Terveysten liittyvä elämänlaatu

Terveysten liittyvää elämänlaatua arvioitiin tulehduksellisia suolistosairauksia koskevalla IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) -kyselyllä sekä SF-36-kyselyllä ja EuroQoL-5D (EQ-5D) -mittarilla.

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla todettiin UNIFI-I-tutkimuksen viikolla 8 merkittävästi suurempaa ja kliinisesti merkitsevää paranemista IBDQ-kokonaispistemäärässä, EQ-5D-mittarilla ja EQ-5D-mittarin VAS-asteikolla sekä SF-36-kyselyn mielialaosion yhteenvetopistemäärässä (Mental Component Summary Score) ja SF-36-kyselyn fyysisen osion yhteenvetopistemäärässä (Physical Component Summary Score) lumelääkehoitoon verrattuna. Tällainen paraneminen säilyi UNIFI-M-tutkimuksessa ustekinumabia saaneilla potilailla viikkoon 44 saakka. IBDQ-kokonaispistemäärällä ja SF-36-kyselyllä mitattu terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 200 saakka.

Työkyvyn kokonaisheikkenemisen huomattavampana vähenemisenä arvioitu työn tuottavuus parani ja WPAL-GH-kyselyllä arvioitu aktiivisuuden väheneminen korjautui ustekinumabia saaneilla potilailla merkittävästi enemmän kuin lumelääkehoitoa saaneilla potilailla.

Sairaalahoito ja haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyvät leikkaukset

Niiden tutkittavien osuus, joilla oli haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja, oli UNIFI-I-tutkimuksen viikkoon 8 saakka huomattavasti pienempi ustekinumabia suositusannoksina saaneen ryhmän tutkittavilla (1,6 %, 5/322) kuin lumelääkeryhmän tutkittavilla (4,4 %, 14/319). Yhdellekään tutkittavalle ei tehty haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia

ustekinumabia induktiohoitoon suositusannoksina saaneessa ryhmässä verrattuna 0,6 %:iin (2/319) tutkittavista lumelääkeryhmässä.

Yhdistettyjen ustekinumabiryhmien tutkittavilla oli UNIFI-M-tutkimuksen viikkoon 44 saakka huomattavasti vähemmän haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä sairaalahoitojaksoja (2,0 %, 7/348) verrattuna lumelääkeryhmän tutkittaviin (5,7 %, 10/175). Haavaiseen paksusuolitulehdukseen liittyviä leikkauksia tehtiin viikkoon 44 saakka lukumääräisesti harvemmillä ustekinumabiryhmän tutkittavilla (0,6 %, 2/348) lumelääkeryhmän tutkittaviin verrattuna (1,7 %, 3/175).

Immunogeenisuus

Ustekinumabihoidon aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ustekinumabille. Tällaiset vasta-aineet ovat useimmiten neutraloivia. Ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista ja tehon heikkenemistä. Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla ei kuitenkaan ole havaittu tehon heikkenemistä. Ustekinumabivasta-aineiden esiintymisen ja injektiokohdan reaktioiden esiintyvyyden välillä ei ole havaittu selvää korrelaatiota.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ustekinumabin käytöstä Crohnin taudin tai haavaisten paksusuolitulehduksen hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä. Esitetyt kynnä ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla eikä sen käyttämistä suositella pediatrisille potilaille.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Ajan mediaani seerumin huippupitoisuuden saavuttamiseen ($t_{\max}$) oli 8,5 vuorokautta, kun terveiden koehenkilöiden ihon alle annettiin 90 mg:n kerta-annos. Psoriaasipotilaiden ihon alle annetun joko 45 mg:n tai 90 mg:n kerta-annoksen jälkeen ustekinumabin $t_{\max}$ -arvojen mediaani oli vastaava terveillä koehenkilöillä havaittuihin arvoihin verrattuna.

Ustekinumabin absoluuttisen biologisen hyötyosuuden arvioitiin olevan psoriaasipotilaille ihon alle annetun kerta-annoksen jälkeen 57,2 %.

Jakautuminen

Terminaalisen vaiheen (V_z) jakaantumistilavuuden mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 57–83 ml/kg.

Biotransformaatio

Ustekinumabin metaboliareittiä ei tunneta tarkkaan.

Eliminaatio

Systeemisen puhdistuman (CL) mediaani oli psoriaasipotilaille laskimoon annetun kerta-annoksen jälkeen 1,99–2,34 ml/vrk/kg. Ustekinumabin puoliintumisaika ($t_{1/2}$) mediaani oli psoriaasia, nivelpsoriaasia, Crohnin tautia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla noin 3 viikkoa, ja se vaihteli eri psoriaasi- ja nivelpsoriaasitutkimuksissa 15 vuorokaudesta 32 vuorokauteen. Populaatiofarmakokineettisissä analyysissä näennäinen puhdistuma (CL/F) oli psoriaasipotilailla 0,465 l/vrk ja näennäinen jakaantumistilavuus (V/F) oli 15,7 l. Sukupuoli ei vaikuttanut ustekinumabin näennäiseen puhdistumaan. Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti ustekinumabin puhdistuman olevan yleensä suurempi, jos potilaan testitulos ustekinumabin vasta-aineille on positiivinen.

Lineaarisuus

Systeeminen altistus ($C_{\max}$ ja AUC) ustekinumabille suureni psoriaasipotilailla suunnilleen suhteessa annokseen laskimoon annettujen 0,09–4,5 mg/kg kerta-annosten jälkeen tai ihon alle annettujen 24–240 mg:n kerta-annosten jälkeen.

Kerta-annos versus toistettut annokset

Ustekinumabin pitoisuus seerumissa aikaan nähden oli yleensä ennustettavissa ihon alle annetun kerta-annoksen tai toistettujen annosten jälkeen. Psoriaasipotilailla seerumin vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin viikkoon 28 mennessä hoidon alussa viikoilla 0 ja 4 ja sen jälkeen aina 12 viikon välein ihon alle annettujen annosten jälkeen. Vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 0,21–0,26 mikrog/ml (45 mg) ja 0,47–0,49 mikrog/ml (90 mg). Seerumin ustekinumabipitoisuudessa ei tapahtunut ajan mittaan havaittavaa kumuloitumista, kun valmistetta annettiin ihon alle 12 viikon välein.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville potilaille annettiin laskimoon annetun annoksen ~6 mg/kg jälkeen viikosta 8 lähtien 90 mg:n ylläpitoannos ustekinumabia ihon alle kerran 8 tai 12 viikossa. Vakaan tilan ustekinumabipitoisuus saavutettiin toisen ylläpitoannoksen alkuun mennessä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 1,97–2,24 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,61–0,76 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla vakaan tilan pienimmän pitoisuuden mediaani oli 2,69–3,09 µg/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,92–1,19 µg/ml (90 mg ustekinumabia 12 viikon välein). Kerran 8 viikossa annettujen 90 mg:n ustekinumabiannosten vakaan tilan pienimpien ustekinumabipitoisuuksien yhteydessä kliininen remissio saavutettiin useammin verrattuna vakaan tilan pienimpiin pitoisuuksiin kerran 12 viikossa annettujen 90 mg:n annosten jälkeen.

Painon vaikutus farmakokinetiikkaan

Psoriaasipotilaista saatujen tietojen populaatiofarmakokineettisessä analyysissä painon havaittiin olevan merkittävin ustekinumabin puhdistumaan vaikuttava korreloiva tekijä. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen puhdistuman mediaani oli noin 55 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Kun potilaan paino oli yli 100 kg, näennäisen jakaantumistilavuuden mediaani oli noin 37 % suurempi enintään 100 kg:n painoisiin potilaisiin verrattuna. Painavammilla (yli 100 kg:n painoisilla) potilailla seerumin pienimmän ustekinumabipitoisuuden mediaani oli 90 mg:n annoksia saaneessa ryhmässä verrattavissa 45 mg:n annoksia saaneen kevyemmän potilasryhmän (enintään 100 kg:n painoisten) arvoihin. Samanlaisia tuloksia saatiin vahvistavassa populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa käytettiin nivelpsoriaasipotilaista saatuja tietoja.

Antotiheyden muutokset

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien havaintotietojen ja populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella satunnaistetuilla tutkittavilla, joilla vaste hoitoon hävisi, oli ajan mittaan pienempi ustekinumabipitoisuus seerumissa kuin tutkittavilla, joilla vaste ei hävinnyt. Crohnin tautia sairastavilla potilailla muutokseen annoksesta 90 mg 12 viikon välein annokseen 90 mg 8 viikon välein liittyi suurentunut ustekinumabin jäännöspitoisuus seerumissa sekä siihen liittyvä lisääntynyt teho. Populaatiofarmakokineettiseen malliin perustuvat simulaatiot haavaista paksusuolitulehdusta sairastavista potilaista osoittivat, että annoksen 90 mg antovälin muuttaminen 12 viikosta 8 viikkoon oletettavasti suurentaisi vakaan tilan ustekinumabin jäännöspitoisuuden kolminkertaiseksi. Lisäksi haavaista paksusuolitulehdusta sairastavia potilaita koskevien kliinisten tutkimustietojen perusteella jäännöspitoisuuksien sekä kliinisen remission ja limakalvon paranemisen välillä todettiin positiivinen altistus-vastesuhde.

Erityisryhmät

Munuaisten tai maksan toimintahäiriöitä sairastavista potilaista ei ole farmakokineettisiä tietoja.

lääkällä potilailla ei ole tehty erityisiä tutkimuksia.

Ustekinumabin farmakokinetiikka oli yleensä vastaavaa aasialaisilla ja ei-aasialaisilla psoriaasia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla.

Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta sairastavilla potilailla eroihin ustekinumabin puhdistumassa vaikuttivat potilaan paino, seerumin albumiinipitoisuus, sukupuoli ja vasta-aineet ustekinumabilille, mutta paino oli pääasiallinen jakautumistilavuuteen vaikuttava korreloiva tekijä. Crohnin tautia sairastavilla potilailla puhdistumaan vaikuttivat lisäksi C-reaktiivinen proteiini, TNF- α -estäjähoidon epäonnistuminen ja rotu (aasialainen tai muu kuin aasialainen). Näiden korreloivien tekijöiden vaikutus kunkin farmakokineettisen parametrin tyypilliseen arvoon tai viitearvoon oli $\pm 20\%$, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immunitettia muuntavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi ustekinumabialtistukseen.

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä ei havaittu viitteitä tupakoinnin tai alkoholin vaikutuksista ustekinumabin farmakokinetiikkaan.

Ustekinumabin biologinen hyötyosuus oli ruiskulla tai esitäytetyllä kynällä annettuna vertailukelpoinen.

Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatriisilla potilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön.

CYP450-entsyymien säätely

IL-12:n tai IL-23:n vaikutusta CYP450-entsyymien säätelyyn tutkittiin *in vitro* -tutkimuksessa ihmisen maksasoluilla, ja siinä todettiin, että IL-12 ja/tai IL-23 eivät pitoisuuksina 10 ng/ml muuttaneet ihmisen CYP450-entsyymien aktiivisuutta (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 tai 3A4; ks. kohta 4.5).

Avoin vaiheen 1 yhteisvaikutustutkimus CNT01275CRD1003 tehtiin aktiivista Crohnin tautia sairastavilla potilailla (n = 18) ja siinä arvioitiin ustekinumabin vaikutusta sytokromi P450 -entsyymien aktiivisuuteen induktioannoksen ja ylläpitoannoksen jälkeen. Crohnin tautia sairastavilla potilailla ei havaittu kliinisesti merkittäviä muutoksia altistuksessa seuraaville aineille, kun niitä käytettiin samanaikaisesti hyväksytyjen suositeltujen ustekinumabiannosten kanssa: kofeiini (CYP1A2:n substraatti), varfariini (CYP2C9:n substraatti), omepratsoli (CYP2C19:n substraatti), deksametorfaani (CYP2D6:n substraatti) tai midatsolaami (CYP3A:n substraatti) (ks. kohta 4.5).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, kehitys- ja lisääntymistoksisuutta, farmakologista turvallisuutta koskevat arviot mukaan lukien, koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan (esim. elintoksisuuteen) ihmisille. Cynomolgus-apinoilla tehdyissä kehitys- ja lisääntymistoksisuutta selvittäneissä tutkimuksissa ei haitallisia vaikutuksia urosten hedelmällisyyteen eikä syntymävikoihin tai kehystoksisuutta havaittu. Kun hiirille annettiin IL-12/23:n kaltaisia vasta-aineita, haitallisia vaikutuksia naaraiden hedelmällisyyteen ei havaittu.

Eläinkokeissa käytetyt annokset olivat enintään noin 45 kertaa suurempia kuin psoriaasipotilaille annettavaksi tarkoitettu suurin vastaava annos ja ne saivat apinoiden seerumissa aikaan huippupitoisuuden, joka oli yli 100-kertainen ihmisillä havaittuun pitoisuuteen nähden.

Ustekinumabilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia, koska ei ole käytettävissä asianmukaisia tutkimusmalleja vasta-aineelle, johon ei liity ristireaktioita jyrksijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E433)
Sakkarooosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kestoaika

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

4 vuotta

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

4 vuotta

Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) alkuperäispakkauksessa, suojassa valolta, yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä kynää ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä kynä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätä.

Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,5 ml liuosta tyyppin I lasisessa 1 ml:n ruiskussa, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu tuettu injektioneula koottuna esitäytettyyn kynään.

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta tyyppin I lasisessa 1 ml:n ruiskussa, jossa on ruostumattomasta teräksestä valmistettu tuettu injektioneula koottuna esitäytettyyn kynään.

Qoyvolma-pakkauksessa on yksi esitäytetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Qoyvolma-esitäytetyn kynän sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista ihon alle, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen, ja se saattaa sisältää jonkin verran läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Tällainen ei ole epätavallista proteiinipitoisissa liuoksissa. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita. Ennen antoa Qoyvolma-injektionesteen annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi (noin puoli tuntia). Tarkat käyttöohjeet on kerrottu pakkausselosteessa.

Qoyvolma ei sisällä säilytysainetta. Siksi esitäytettyyn kynään käyttämättä jäävää lääkevalmistetta ei saa käyttää. Qoyvolma toimitetaan steriilissä kertakäyttöisessä esitäytetyssä kynässä. Esitäytettyä kynää ei saa koskaan käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Qoyvolma 45 mg injektioneeste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/25/1925/005

Qoyvolma 90 mg injektioneeste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/25/1925/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02. kesäkuuta 2025

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

CELLTRION INC.
20 Academy-ro 51 beon-gil
Yeonsu-gu
22014 Incheon
Korean tasavalta

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE III

MYyntipÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON LÄÄKEPAKKAUKSEN TEKSTI (130 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80, sakkaroosi, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
130 mg/26 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Laimentamisen jälkeen laskimoon.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

Kirjaa ylös jääkaapista poistamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETIN TEKSTI (130 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 130 mg steriili konsentraatti
ustekinumabi

2. ANTOTAPA

Laimentamisen jälkeen laskimoon.
Ei saa ravistaa.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

130 mg/26 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**INJEKTIOPULLON LÄÄKEPAKKAUKSEN TEKSTI (45 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
45 mg/0,5 ml
1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Vain yhtä käyttökertaa varten.
Ihon alle.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Hävittämispäivämäärä, jos säilytetty huoneenlämmössä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 15 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Qoyvolma 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETIN TEKSTI (45 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos
ustekinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

45 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN RUISKUN LÄÄKEPAKKAUKSEN TEKSTI (45 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
45 mg/0,5 ml
1 esitäytetty ruisku, jossa neulan suojus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VÄHEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Kirjaa ylös jääkaapista poistamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUhteet

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Qoyvolma 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETIN TEKSTI (45 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 45 mg injektioneste
ustekinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

45 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN RUISKUN LÄÄKEPAKKAUKSEN TEKSTI (90 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty ruisku sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
90 mg/1 ml
1 esitäytetty ruisku, jossa neulan suojus

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VÄHIMINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Kirjaa ylös jääkaapista poistamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä esitöyrytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Qoyvolma 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETIN TEKSTI (90 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 90 mg injektioneste
ustekinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

90 mg/1 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELON TEKSTI (45 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
45 mg/0,5 ml
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VÄHIMINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Kirjaa ylös jääkaapista poistamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

Pidä esitetyt kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Qoyvolma 45 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETIN TEKSTI (45 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 45 mg injektioneste
ustekinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

45 mg/0,5 ml

6. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ESITÄYTETYN KYNÄN KOTELON TEKSTI (90 mg)****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi esitäytetty kynä sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80, injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
90 mg/1 ml
1 esitäytetty kynä

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Ei saa ravistaa.
Ihon alle.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VÄHIMINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP
Kirjaa ylös jääkaapista poistamisen päivämäärä: _____

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäätä.

Pidä esitöyrytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Voidaan säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän jakson ajan, joka ei saa ylittää alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

1062 Budapest

Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony

Unkari

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/25/1925/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Qoyvolma 90 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC

SN

NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETIN TEKSTI (90 mg)

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Qoyvolma 90 mg injektioneste
ustekinumabi
s.c.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

90 mg/1 ml

6. MUUTA

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta
3. Miten Qoyvolma-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma-valmistetta käytetään seuraavien tulehduksellisten sairauksien hoitoon:

- aikuisille ja vähintään 40 kg:n painoisille lapsille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon
- aikuisille keskivaikean tai vaikean haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehduksellinen sairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta

Älä käytä Qoyvolma-valmistetta

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitoa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitoa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi
- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus tai ihossasi on poikkeavia onteloita (fisteleitä)**
- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.
- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Jollekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoidon saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle

ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tuntemuksia toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-valmistetta ei suositella alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietynyttyypisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Ustekinumabivalmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.
- Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.
- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää natriumia

Qoyvolma sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan "natriumiton". Qoyvolma laimennetaan kuitenkin natriumia sisältävään liuokseen ennen kuin se annetaan sinulle. Keskustele siis lääkärin kanssa, jos noudatat natriumrajoitusta ruokavaliossasi.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 10,37 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,40 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-valmistetta annetaan

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Lääkäri antaa Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraattia, liuosta varten, vähintään yhden tunnin kestoisena tiputuksena käsivarren laskimoon (laskimonsisäisenä infuusiona). Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tultava seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-valmistetta annetaan

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta sinulle annetaan ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

- Lääkäri laskee infuusiona laskimoon annettavan suositellun annoksen painosi perusteella.

Paino	Annos
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Laskimoon annetun aloitusannoksen jälkeen saat seuraavaksi 90 mg Qoyvolma-valmistetta injektiona ihon alle (subkutaanisena injektiona) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Vähintään 40 kg:n painoiset Crohnin tautia sairastavat lapset

- Lääkäri laskee infuusiona laskimoon annettavan suositellun annoksen painosi perusteella.

Paino	Annos
≥ 40 kg – ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Laskimoon annetun aloitusannoksen jälkeen saat seuraavaksi 90 mg Qoyvolma injektiona ihon alle (subkutaanisena injektiona) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Miten Qoyvolma annetaan

- Lääkäri antaa ensimmäisen Crohnin taudin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon annettavan Qoyvolma-annoksen tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio).

Käännä lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä Qoyvolma-hoidosta.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-valmistetta

Jos unohdat sovitun hoitokäynnin tai sinulle tulee este, jonka vuoksi et pääse hoitokäynnille, ota yhteys lääkäriin ja varaa uusi aika.

Jos lopetat Qoyvolma-valmisteen käytön

Qoyvolma-valmisteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.
- Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Infuusioon liittyvät reaktiot – jos saat hoitoa Crohnin tautiin tai haavaiseen paksusuolitulehdukseen, ensimmäinen Qoyvolma-annos annetaan tiputuksena laskimoon (suonensisäinen infuusio). Joillekin potilaille on ilmaantunut infuusion aikana vakavia allergisia reaktioita.

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot). Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuumetta, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane
- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektioista, kuten rintakehän infektioista, ihoinfektioista, vyöruususta tai opportunistisista infektioista, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun

ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut hättavaikutukset

Yleiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset
- emättimen hiiwatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoittavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliativinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuonitulehdus).

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)
- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-valmisteen säilyttäminen

- Qoyvolma 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten, annetaan sairaalassa tai klinikalla, joten potilaiden ei tarvitse säilyttää eikä käsitellä sitä.
- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä Qoyvolma-injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin injektiopullo otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä injektiopulloa ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä injektiopullo.
- Älä ravista Qoyvolma-injektiopulloja. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 “Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko”)
- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäänyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti
- jos sinetti on rikki.

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Laimennettu infuusioliuos tai injektiopulloon tai ruiskuun käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat EDTA-dinatriumsuoladihydraatti (E385), L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 30 ml:n lasinen injektiopullo. Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa infuusiokonsentraattia, liuosta varten.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles

06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tālr.: +36 1 231 0493

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyyden

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annettun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Laimentamisohjeet:

Terveydenhuollon ammattilaisen on laimennettava, valmistettava ja infusoitava Qoyvolma-infusiokonsentraatti, liuosta varten, aseptista tekniikkaa noudattaen.

1. Laske Qoyvolma-annos ja tarvittavien injektioipullojen lukumäärä potilaan painon perusteella (ks. kohta 3, Taulukko 1, Taulukko 2). Yksi 26 ml:n Qoyvolma-injektioipullo sisältää 130 mg ustekinumabia.
2. Vedä 250 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävästä infuusiopussista määrä, joka vastaa lisättävää Qoyvolma-tilavuutta, ja hävitä se (poista 26 ml natriumkloridia kutakin tarvittavaa Qoyvolma-injektioipulloa kohden: 2 injektioipullon yhteydessä poista 52 ml, 3 injektioipullon yhteydessä poista 78 ml, 4 injektioipullon yhteydessä poista 104 ml).
3. Vedä kustakin tarvittavasta injektioipullost 26 ml Qoyvolma-valmistetta ja lisää se 250 ml:n infuusiopussiin. Infuusiopussissa olevan lopullisen tilavuuden pitää olla 250 ml. Sekoita varovasti.
4. Tarkista laimennettu liuos silmämääräisesti ennen infuusiota. Älä käytä liuosta, jos siinä on näkyvissä läpinäkyvättömiä hiukkasia, värimuutoksia tai vierashiukkasia.
5. Anna laimennettu liuos vähintään yhden tunnin kestoisena infuusiona. Laimennetun infuusioliuoksen annos on päätyttävä 48 tunnin kuluessa sen laimentamisesta infuusiopussiin.
6. Käytä vain infuusiosettiä, jossa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
7. Yksi injektioipullo on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilytys

Laimennettua infuusioliuosta voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 25 °C).

Infuusion annos on päätyttävä 48 tunnin kuluessa infuusioliuoksen laimentamisesta infuusiopussiin. Ei saa jäätyä.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle. Jos olet Qoyvolma-hoitoa lapselle antava vanhempi tai häntä hoitava henkilö, lue pakkausseloste huolellisesti.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä
3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma-valmistetta käytetään seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti
- aikuisten keskivaikea tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Qoyvolma lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Qoyvolma-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi, ja jotka eivät voi käyttää siklosporiinia, metotreksaattia tai valohoitoa, tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Qoyvolma-valmistetta käytetään vähintään 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja jotka eivät siedä valohoitoa tai muita systeemisiä hoitoja tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on niveliin vaikuttava tulehdussairaus, jonka yhteydessä esiintyy yleensä psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä. Jos hoito ei tehoa sinuun riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä Qoyvolma-valmistetta

- taudin oireiden ja merkkien vähentämiseksi
- toimintakyvyn parantamiseksi
- nivelvaurioiden hidastamiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä

Älä käytä Qoyvolma-injektionestettä

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitokertaa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitokertaa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi

- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus**
- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.
- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Joillekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoidoa saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tunteita toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville lapsille, alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille nivelpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietyntyyppisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Ustekinumabivalmisteele kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma -valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.
- Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.

- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.
- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Qoyvolma-valmiste on tarkoitettu.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tultava seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-injektionestettä pistetään

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Psoriaasi ja nivelpsoriaasi

- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Qoyvolma-valmistetta. Yli 100 kilogramman (kg) painoiset potilaat voivat aloittaa hoidon 90 mg:n annoksella 45 mg annoksen sijaan.
- Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Jatkoannokset ovat yleensä yhtä suuria kuin aloitusannos.

Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg Qoyvolma-valmistetta 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret

Psoriaasi

- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen sekä injektiona annettavan Qoyvolma-tilavuuden, jotta saat oikean annoksen. Sinulle sopiva annos määräytyy sen mukaan, minkä verran painat kunkin annoksen antoajankohtana.
- Jos painat alle 60 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 0,75 mg/painokg.
- Jos painat 60–100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 45 mg.
- Jos painat yli 100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 90 mg.
- Kun hoito on aloitettu, seuraava annos annetaan 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Vähintään 40 kg:n painoiset lapset

Crohnin tauti

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg Qoyvolma 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Qoyvolma annetaan

- Qoyvolma annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Qoyvolma-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Qoyvolma-injektio pistetään kohdasta ”Ohjeet valmisteen antoon” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Qoyvolma-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Qoyvolma-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-pistoksen

Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qoyvolma-injektionesteen käytön

Qoyvolma-injektionesteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.
- Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot). Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuume, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane
- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektioista, kuten rintakehän infektioista, ihoinfektioista, vyöruususta tai opportunistisista infektioista, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkäriille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut hättäväikutukset

Yleiset hättäväikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset
- emättimen hiivatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoittavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliatiivinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuonitulehdus).

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)
- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä Y](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä Qoyvolma-injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 15 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin injektiopullo otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla lääkepakkaukseen painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä injektiopulloa ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä injektiopulloa ei käytetä 15 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä injektiopullo. Älä ravista Qoyvolma-injektiopulloa. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko)

- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäänyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.
- jos sinetti on rikki

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Ruiskuun käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen injektioneste (liuos). Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 3 ml:n lasinen injektiopullo. Yksi injektiopullo sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Ohjeet valmisteen antoon

Nämä ohjeet valmisteen antoon sisältävät tietoja siitä, miten Qoyvolma-valmistetta pistetään injektiopullosta.

Lue nämä ohjeet valmisteen antoon ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä. **Älä pistä itseäsi tai toista henkilöä, ennen kuin sinulle on näytetty, miten Qoyvolma-valmistetta pistetään injektiopullosta.** Terveydenhuollon ammattilainen voi näyttää sinulle tai hoitajallesi, miten Qoyvolma-annos valmistellaan, mitataan ja pistetään oikealla tavalla, ennen kuin teet sen itse ensimmäistä kertaa. Säilytä nämä ohjeet antoa varten. Ota yhteyttä terveydenhuollon ammattilaiseen, jos sinulla on kysyttävää.

Qoyvolma-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 6-vuotiaille lapsille.

Qoyvolma-injektiopullo on kertakäyttöinen. Se sisältää 45 mg Qoyvolma-valmistetta ihon alle injektoidavaksi (subkutaaninen injektio).

Tärkeää tietoa

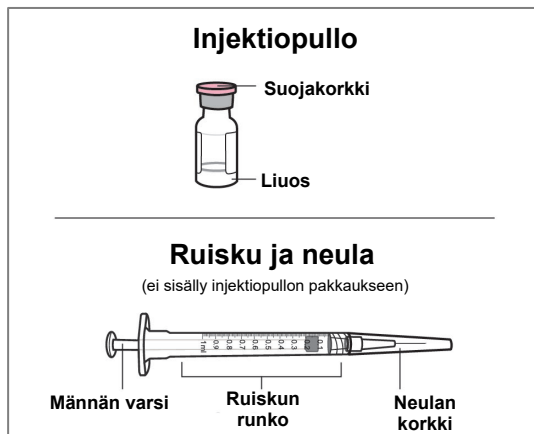
- Lue kaikki tiedot huolellisesti ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.
- Kysy terveydenhuollon ammattilaiselta, miten usein sinun täytyy pistää lääkettä.
- Ennen aloittamista tarkista pakkaus varmistaaksesi, että kyseessä on oikea annos.
 - Jos annoksesi on 45 mg tai vähemmän, saat yhden 45 mg:n injektiopullon.
 - Jos annoksesi on 90 mg, saat kaksi 45 mg:n injektiopulloa ja **sinun on annettava itsellesi kaksi injektiota peräkkäin.**
- On suositeltavaa, että **lapsille ja nuorille (6–17 vuotta)** Qoyvolma-valmisteen antaa aikuinen tai että aikuinen valvoo antamista.
- Alle 60 kiloa painavat lapsuusiän psoriaasia sairastavat lapset tarvitsevat alle 45 mg:n annoksen.
- Käytä aina farmaseutilta saatua ruiskua varmistaaksesi, että mittaat oikean määrän Qoyvolma-läkettä.
- Tarkista eräpäivä injektiopullosta ja ulkopakkauksesta. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut, älä käytä valmistetta. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut, ota yhteyttä lääkäriin tai farmaseuttiin.
- Tarkista injektiopullo hiukkasten ja värimuutosten varalta. Injektiopullon sisällön tulisi olla kirkasta tai hieman opaalinhoitoista, väritöntä tai vaaleankeltaista, ja siinä voi olla muutamia valkoisia hiukkasia.
- **Älä** käytä Qoyvolma-valmistetta, jos se on jäänyt, sen väri on muuttunut, se on sameaa tai siinä on suuria hiukkasia. Hanki uusi injektiopullo.
- Vältä neulanpisto vammoja äläkä aseta korkkia takaisin neulaan.
- Hävitä käytetty ruisku ja neula(t) välittömästi käytön jälkeen.
- **Älä** käytä Qoyvolma-injektiopulloa useammin kuin kerran, vaikka injektiopulloon jäisi lääkettä. Kun kumitulppaan on pistetty, Qoyvolma voi kontaminoitua haitallisista bakteereista, jotka saattavat aiheuttaa infektion, jos valmistetta käytetään uudelleen. Hävitä sen vuoksi käyttämätön Qoyvolma-valmiste injektion antamisen jälkeen.
- Heitä pois (hävitä) Qoyvolma-injektiopullot turvallisesti käytön jälkeen.
- Qoyvolma on tarkoitettu vain ihonalaiseen käyttöön. **Älä** pistä Qoyvolma-valmistetta suoneen.
- **Älä** sekoita Qoyvolma-valmistetta muiden injektionesteiden kanssa.

Qoyvolma-valmisteen säilyttäminen

- Säilytä käyttämätön Qoyvolma-injektiopullo jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
 - Tarvittaessa yksittäisiä injektiopulloja voi säilyttää huoneenlämmössä korkeintaan 30 °C:n lämpötilassa enintään 15 päivän ajan alkuperäisessä ulkopakkauksessa valolta suojassa. Hävitä injektiopullo, jos sitä ei käytetä 15 päivän sisällä huoneenlämmössä säilyttämisestä.

- Säilytä Qoyvolma-injektiopullo alkuperäisessä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- **Älä** poista Qoyvolma-injektiopulloa alkuperäisestä ulkopakkauksestaan säilytyksen aikana.
- **Älä** koskaan ravista Qoyvolma-injektiopulloa.
- Injektiopullon ravistaminen saattaa vaurioittaa Qoyvolma-lääkettä. Jos injektiopulloa on ravistettu, **älä** käytä sitä. Hanki uusi injektiopullo.
- **Älä** lämmitä Qoyvolma-injektiopulloa.
- Qoyvolma-injektiopullo **ei saa** jäätyä.
- **Älä** säilytä Qoyvolma-injektiopulloa suorassa auringonvalossa.
- **Säilytä Qoyvolma-injektiopullo ja kaikki lääkkeet poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä. Sisältää pieniä osia.**

Termien selitys (ks. kuva A)



Kuva A

Qoyvolma-injektion valmistelu

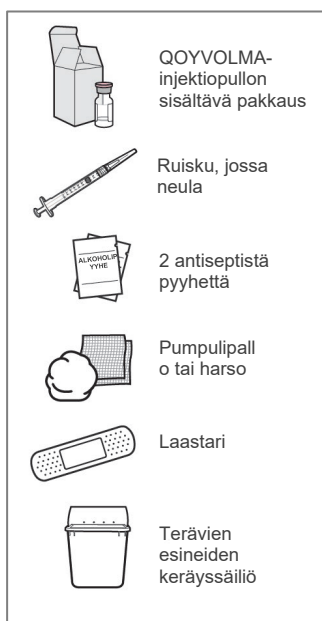
1. Kokoa injektiotarvikkeet.

- Valmistele puhdas, tasainen pinta, kuten pöytä tai pöytälevy hyvin valaistussa tilassa.
- Ota jääkaapista pakkaus, joka sisältää määrätyn annoksen antamiseen tarvittavan Qoyvolma-injektiopullon.
- Varmista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet (ks. **kuva B**):
 - Qoyvolma-injektiopullon sisältävä pakkaus

Ei sisälly pakkaukseen:

- ruisku, jossa neula
- 2 alkoholipyyhettä
- pumpulipallo tai harso
- laastari
- terävien esineiden keräyssäiliö.

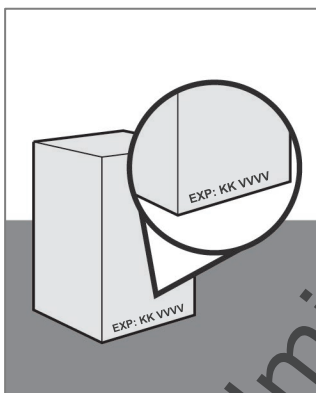
Huomautus: saatat tarvita lääkereseptin terveydenhuollon ammattilaiselta, jotta saat apteekista ruiskuja, joihin on kiinnitetty neulat.



Kuva B

2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä pakkauksesta (ks. kuva C).

- **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut. Jos viimeinen käyttöpäivämäärä on umpeutunut, palauta koko pakkaus apteekkiin.

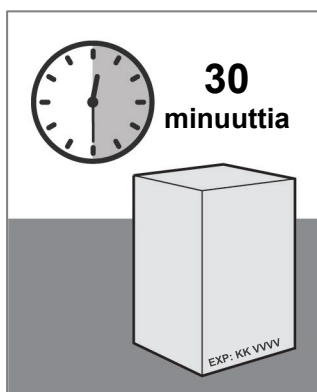


Kuva C

3. Odota 30 minuuttia.

- Ota Qoyvolma-injektiopullon sisältävä pakkaus pois jääkaapista.
- Anna pakkauksen olla noin 30 minuuttia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C), jotta se lämpenee (ks. **kuva D**).
 - **Älä** lämmitä injektiopulloa lämmönlähteillä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunilla.

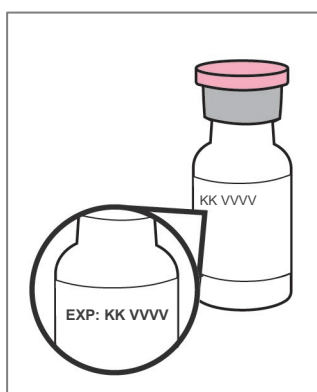
- Jos injektiopullo ei saavuta huoneenlämpöä, injektio saattaa tuntua epämukavalta ja sen pistäminen saattaa olla vaikeaa.



Kuva D

4. Tarkasta Qoyvolma-injektiopullo.

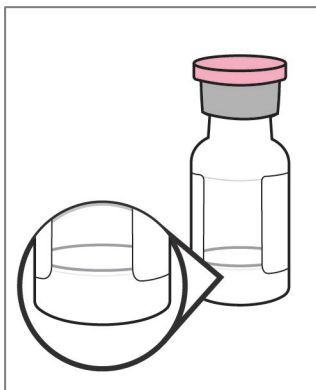
- Tarkastele injektiopulloa ja varmista, että sinulla on oikea lääke (Qoyvolma) ja annos.
- Tarkastele injektiopulloa ja varmista, ettei se ole murtunut tai vaurioitunut.
 - Älä käytä Qoyvolma-valmistetta, jos injektiopullo on pudonnut tai vaurioitunut.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä injektiopullon etiketistä (ks. **kuva E**).
 - Älä käytä Qoyvolma-valmistetta, jos viimeinen käyttöpäivä on umpeutunut.



Kuva E

5. Tarkasta lääke.

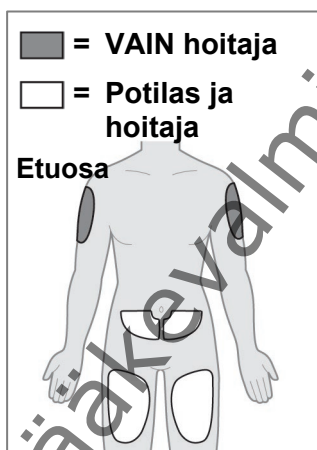
- a. Tarkastele injektiopullossa olevaa lääkettä ja varmista, että neste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista (ks. **kuva F**).
- **Älä käytä** Qoyvolma-valmistetta, jos nesteen väri on muuttunut tai se on sameaa tai jos se sisältää näkyviä hiutaleita tai hiukkasia.



Kuva F

6. Valitse sopiva injektio kohta (ks. kuva G).

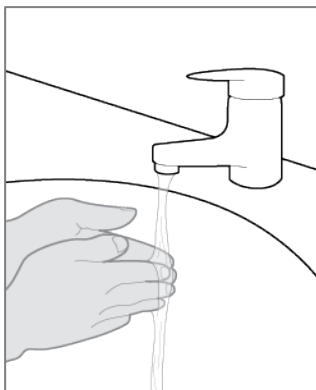
- a. Voit pistää injektion
- yläreisiin
 - alavatsaan lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä
 - olkavarren ulkosyrjään, jos olet hoitaja.
- **Älä** pistä injektiota luomiin, arpiin, mustelmiin tai alueille, joiden iho on arka, punoittava, kova tai halkeillut. Jos mahdollista, älä käytä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasin merkkejä.
 - **Älä** pistä injektiota vaatteiden läpi.
- b. Valitse kullekin uudelle injektiolle eri injektio kohta vähintään 2,5 cm:n päästä edelliseen injektioon käytetyltä alueelta.



Kuva G

7. Pese kätesi.

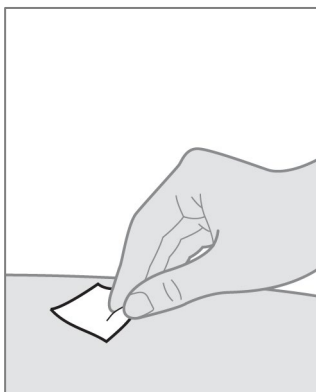
- a. Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne huolellisesti (ks. **kuva H**).



Kuva H

8. Puhdista injektiokohta.

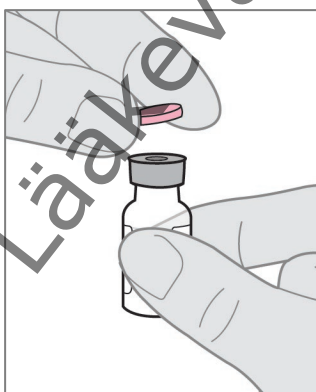
- a. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä kiertoliikkeellä (ks. **kuva I**).
- Anna ihon kuivua ennen injektion pistämistä. **Älä** puhalla tai kosketa injektiokohtaa uudestaan ennen injektion pistämistä.



Kuva I

9. Poista injektiopullon suojakorkki.

- a. Poista Qoovolma-injektiopullon suojakorkki (ks. **kuva J**).
- **Älä** irrota kumitulppaa.



Kuva J

10. Puhdista kumitulppa.

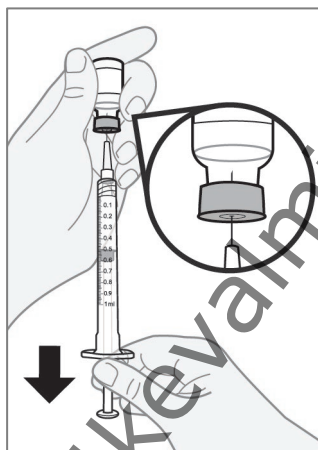
- a. Pyyhi injektiopullon kumitulppa alkoholipyyhkeellä ja anna sen kuivua.
 - **Älä** kosketa kumitulppaa puhdistamisen jälkeen.
- b. Aseta injektiopullo tasaiselle pinnalle.

11. Poista ruiskun neulan korkki.

- a. Pitele ruiskua ruiskun rungon keskikohdasta niin, että neula osoittaa pois päin itsestäsi, ja vedä neulan korkki suoraan pois ruiskusta.
- b. Hävitä neulan korkki välittömästi terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 19, Qoyvolma-valmisteen hävittäminen**).
 - **Älä** aseta korkkia takaisin ruiskuun.
 - **Älä** kosketa neulaa tai anna neulan koskettaa mitään. Se voi johtaa neulan pistotapaturmaan.
 - **Älä** käytä ruiskua, jos se on pudonnut ilman paikallaan olevaa neulan korkkia. Jos näin tapahtuu, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan saadaksesi lisäohjeita.

12. Vedä oikea annos ruiskuun.

- a. Työnnä neula injektiopullon kumitulpan läpi.
- b. Jätä neula injektiopulloon ja käännä sekä ruisku että injektiopullo ylösalaisin (injektiopullo päällimmäisenä).
- c. Pitele ruiskua ja injektiopulloa toisessa kädessä. Varmista, että neulan kärki on nesteessä.
 - On tärkeää, että neulan kärki on nesteessä koko ajan. Tämä estää ilmakuplien muodostumisen ruiskuun.
- d. Vedä toisella kädellä männän vartta ja täytä ruisku lääkärin määräämällä määrällä nestettä (ks. **kuva K**).
 - Täytä ruiskua, kunnes männän musta kärki on kohdakkain määrättyä annosta vastaavan merkin kanssa.

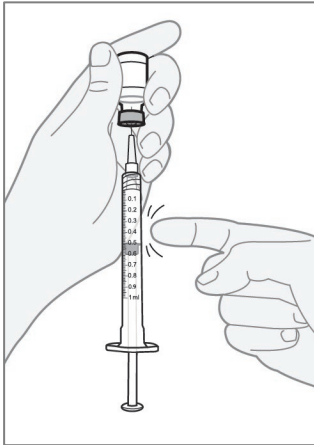


Kuva K

13. Tarkista ilmakuplien varalta.

- **Älä** poista neulaa injektiopullostasi.
- a. Pitele ruiskua neula ylöspäin, jotta näet mahdolliset ilmakuplat.
 - b. Jos näet ilmakuplia, napauta ruiskun sivua kevyesti, kunnes ilmakuplat nousevat ruiskun yläosaan (ks. **kuva L**).

- c. Paina männän vartta, kunnes kaikki ilmakuplat (mutta ei neste) on poistettu.
- **Älä** laske ruiskua alas tai anna neulan koskettaa mitään.

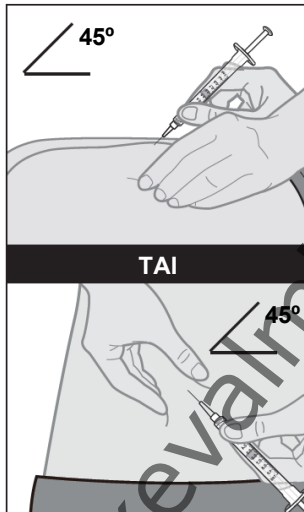


Kuva L

Qoyvolma-valmisteen pistäminen

14. Aseta neula injektiokohtaan.

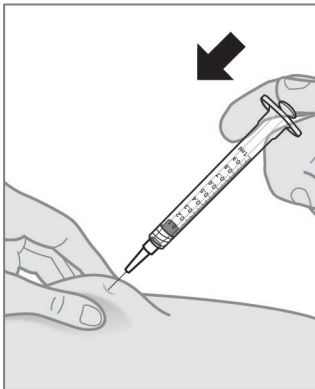
- a. Pidä ruiskun runkoa toisessa kädessä peukalon ja etusormen välissä (ks. **kuva M**). Purista puhdistettua ihoa kevyesti toisen käden peukalolla ja etusormella. **Älä** purista tiukasti. *Huomautus:* ihon puristaminen on tärkeää, jotta injektio pistetään varmasti ihon alle (rasvakudokseen) muttei syvemmälle (lihakseen).
- b. Työnnä neula nopealla liikkeellä ihopoimuun 45 asteen kulmassa (ks. **kuva M**).
- **Älä koskaan vedä männän vartta takaisin.**



Kuva M

15. Pistä injektio.

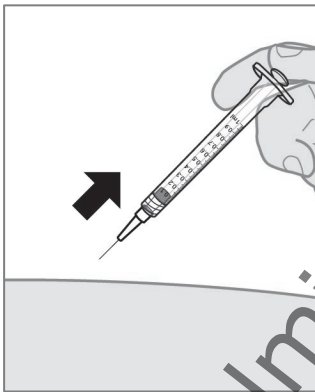
- a. Kun neula on työnnetty paikalleen, paina männän varsi peukalolla hitaasti ja tasaisesti ruiskun pohjaan. Pidä ihoa kevyesti puristettuna.
- Varmista, että olet ruiskuttanut kaiken Qoyvolma-nesteen (ks. **kuva N**).



Kuva N

16. Poista ruisku injektiokohdasta.

- a. Kun ruisku on tyhjä, irrota otteesi ihosta ja siirrä ruisku hitaasti pois injektiokohdasta (ks. **kuva O**).
- Älä aseta korkkia takaisin käytettyyn neulaan. Korkin asettaminen takaisin neulaan voi johtaa neulanpistovammaan.
 - Älä käytä ruiskua uudelleen.
 - Älä hiero injektiokohtaa.



Kuva O

Injektion jälkeen

17. Hoida injektiokohta.

- Paina injektiokohtaa kevyesti alkoholipyyhkeellä muutaman sekunnin ajan injektion jälkeen. Injektiokohdassa saattaa olla pieni määrä verta tai nestettä. Tämä on normaalia. Jos verenvuotoa esiintyy, paina injektiokohtaa pumpulipallolla tai harsolla 10 sekunnin ajan. Voit tarvittaessa laittaa injektiokohtaan pienen laastarin.

18. Jos annoksesi edellyttää kahta injektiota, pistä toinen injektio VÄLITTÖMÄSTI.

- Jos annoksesi on 90 mg, sinulla on kaksi 45 mg:n injektiopulloa. Sinun on pistettävä toinen injektio heti ensimmäisen jälkeen.
- a. Toista **vaiheet 5–17** toista injektiota varten ja käytä uutta injektiopulloa.
- Valitse eri injektiokohta toiselle injektiolle.

19. Hävitä Qoyvolma.

- a. Laita käytetty ruisku terävien esineiden keräyssäiliöön välittömästi käytön jälkeen (ks. **kuva P**).
- **Älä** heitä pois (hävitä) ruiskua kotitalousjätteen mukana. Jos sinulla ei ole terävien esineiden keräyssäiliötä, voit käyttää suljettavaa, läpäisemätöntä kotitaloussäiliötä.
 - Oman terveytesi ja turvallisuutesi sekä muiden terveyden ja turvallisuuden takia neuloja ja käytettyjä ruiskuja ei koskaan saa käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
 - Lääkkeitä **ei pidä** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.



Kuva P

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle. Jos olet Qoyvolma-hoitoa lapselle antava vanhempi tai häntä hoitava henkilö, lue pakkausseloste huolellisesti.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä
3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma-valmistetta käytetään seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti
- aikuisten keskivaikea tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Qoyvolma lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Qoyvolma-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi, ja jotka eivät voi käyttää siklosporiinia, metotreksaattia tai valohoitoa, tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Qoyvolma-valmistetta käytetään vähintään 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja jotka eivät siedä valohoitoa tai muita systeemisiä hoitoja tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on niveliin vaikuttava tulehdussairaus, jonka yhteydessä esiintyy yleensä psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä. Jos hoito ei tehoa sinuun riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä Qoyvolma-valmistetta

- taudin oireiden ja merkkien vähentämiseksi
- toimintakyvyn parantamiseksi
- nivelvaurioiden hidastamiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä

Älä käytä Qoyvolma-injektionestettä

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitokertaa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitokertaa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi

- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus**
- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.
- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Joillekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoidoa saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tunteita toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville lapsille, alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille nivelpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietyntyyppisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Ustekinumabivalmisteele kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma -valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.
- Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.

- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.
- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Qoyvolma-valmiste on tarkoitettu.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tultava seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-injektionestettä pistetään

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Psoriaasi ja nivelpsoriaasi

- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Qoyvolma-valmistetta. Yli 100 kilogramman (kg) painoiset potilaat voivat aloittaa hoidon 90 mg:n annoksella 45 mg annoksen sijaan.
- Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Jatkoannokset ovat yleensä yhtä suuria kuin aloitusannos.

Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg:aa Qoyvolma-valmistetta 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret

Psoriaasi

- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen sekä injektiona annettavan Qoyvolma-tilavuuden, jotta saat oikean annoksen. Sinulle sopiva annos määräytyy sen mukaan, minkä verran painat kunkin annoksen antoajankohtana.
- Jos lapsi tarvitsee pienemmän kuin täyden 45 mg:n annoksen, saatavana on 45 mg:n injektioipulloja.
- Jos painat alle 60 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 0,75 mg/painokg.
- Jos painat 60–100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 45 mg.
- Jos painat yli 100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 90 mg.
- Kun hoito on aloitettu, seuraava annos annetaan 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Vähintään 40 kg:n painoiset lapset

Crohnin tauti

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg Qoyvolma 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Qoyvolma annetaan

- Qoyvolma annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Qoyvolma-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Qoyvolma-injektio pistetään kohdasta ”Ohjeet valmisteen antoon” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Qoyvolma-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Qoyvolma-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-pistoksen

Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qoyvolma-injektionesteen käytön

Qoyvolma-injektionesteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.
- Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot). Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuume, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane
- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektioista, kuten rintakehän infektioista, ihoinfektioista, vyöruususta tai opportunistisista infektioista, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset
- emättimen hiivatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoittavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliatiiivinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuonitulehdus).

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)
- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä Y](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitötetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä esitötettyjä Qoyvolma-ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitötetty ruisku otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä ruiskua ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä ruisku.
- Älä ravista esitötettyä Qoyvolma-ruiskua. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko)

- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäänyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Ruiskuun käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen injektioneste (liuos). Liuos saattaa sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 1 ml:n lasinen esitäytetty ruisku. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: +32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: +31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.

Tel: +39 0247927040

celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.

Puh/Tel: +358 29 170 7755

contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ: +357 22741741

Sverige

Celltrion Sweden AB

Tel: +46 8 80 11 77

Contact_se@celltrionhc.com

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.

Tālr.: +36 1 231 0493

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Ohjeet valmisteen antoon

Hoitosi alussa terveydenhuollon tarjoaja auttaa sinua ensimmäisessä injektiossasi. Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itsellesi.

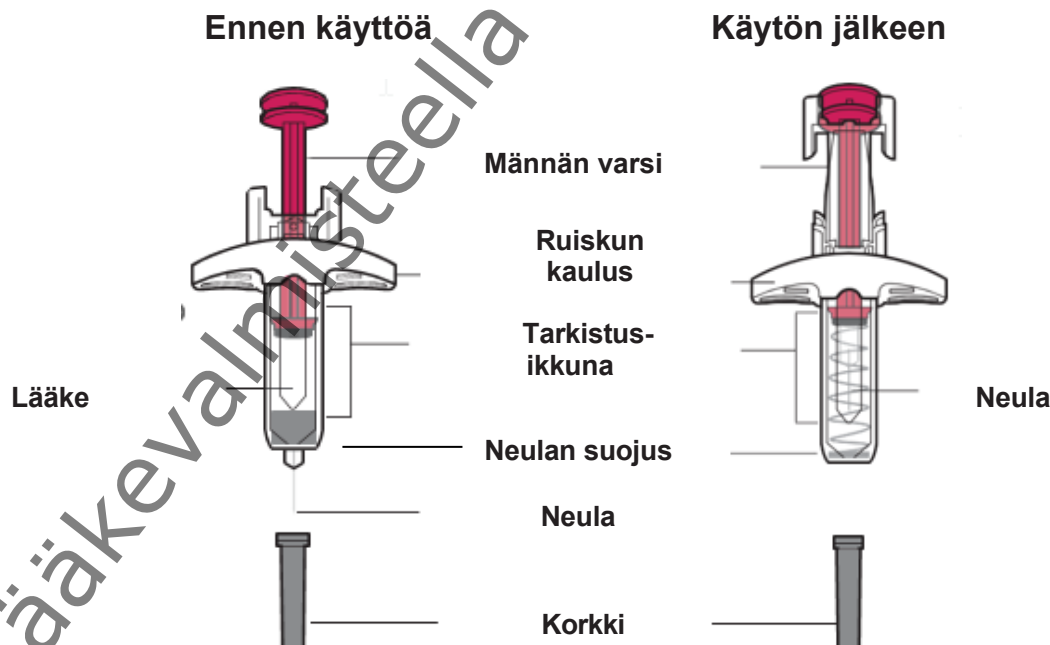
Tärkeitä tietoja

- **Älä** avaa suljettua lääkepakkausta ennen kuin olet valmis käyttämään esitäytettyä ruiskua.
- Poista korkki vasta juuri ennen injektion pistämistä.
- **Älä** sekoita Qoyvolma-valmistetta muihin injektionesteisiin.
- Esitäytettyä ruiskua ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty esitäytetty ruisku välittömästi käytön jälkeen terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 14. Hävitä Qoyvolma**).

Qoyvolma-valmisteen säilyttäminen

- **Pidä esitäytetty ruisku poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.** Sisältää pieniä osia.
- Säilytä esitäytetty ruisku jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C. **Ei saa jäätä.**
- Säilytä tämä lääke suljetun lääkepakkauksen sisällä suojataksesi sitä valolta.
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle.
- Kirjaa esitäytettyjen ruiskujen jääkaapista ottamisen päivämäärä ulkokotelossa olevaan tilaan.
- Koska tahansa ennen huoneenlämmössä säilyttämisen päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin **kerran** ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti.
- **Älä** ravista esitäytettyjä Qoyvolma-ruiskuja. Voimakas ravistaminen voi vahingoittaa lääkettä.
- **Älä** käytä lääkettä, jos sitä on ravistettu voimakkaasti.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut.

Esitaytetyn ruiskun osat (ks. kuva A)



Kuva A

Injektion valmistelu



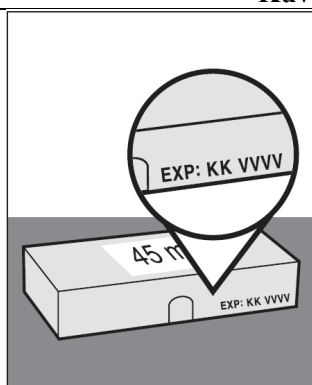
Kuva B

1. Kokoa injektiotarvikkeet.

- Valmistele puhtas, tasainen pinta, kuten pöytä tai pöytälevy hyvin valaistussa tilassa.
- Ota jääkaapista esitäytetyt ruiskut sisältävät lääkepakkaukset, jotka tarvitaan määrätyn annoksen antamiseen.
- Varmista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet (ks. **kuva B**):
 - esitäytetyn ruiskun sisältävä lääkepakkkaus.

Ei sisälly lääkepakkaukseen:

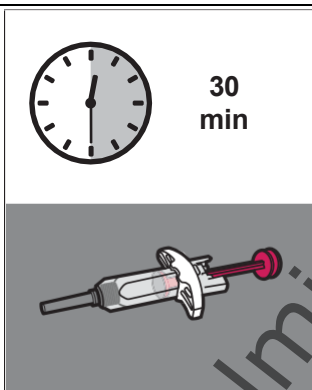
- pumpulipallo tai harso
- laastari
- terävien esineiden keräyssäiliö
- alkoholipyyhe.



Kuva C

2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepakkauksesta (ks. kuva C).

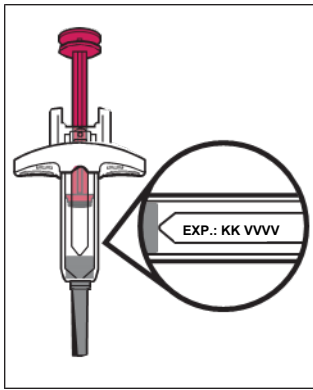
- Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt. Jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.



Kuva D

3. Odota 30 minuuttia.

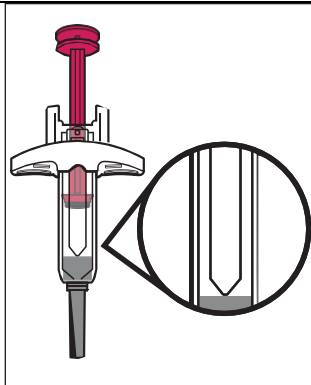
- Avaa lääkepakkkaus. Tartu ruiskun runkoon ja nosta esitäytetty ruisku lääkepakkauksesta.
- Anna esitäytetyn ruiskun olla lääkepakkauksen ulkopuolella noin 30 minuuttia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C), jotta se lämpenee (ks. **kuva D**).
 - Tämä tekee nesteestä sopivan lämpöistä injektioon (huoneenlämpöistä).
 - Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua lämmönlähteillä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunilla.
 - Älä ota kiinni männän varresta tai korkista.
 - Älä koskaan vedä mäntää takaisin.



Kuva E

4. Tarkasta esitäytetty ruisku.

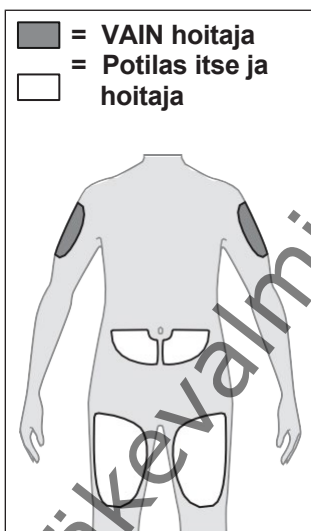
- Tarkastele esitäytettyä ruiskua ja varmista, että siinä on oikea lääke (Qoyvolma) ja annos.
- Tarkista esitäytetyt ruiskut ja varmista, että esitäytettyjen ruiskujen määrä ja vahvuus on oikea:
 - Jos annoksesi on 45 mg, saat yhden 45 mg:n esitäytetyn ruiskun Qoyvolma-valmistetta.
 - Jos annoksesi on 90 mg, saat kaksi 45 mg:n esitäytettyä ruiskua Qoyvolma-valmistetta ja sinun on pistettävä itsellesi kaksi injektiota. Valitse kaksi eri kohtaa näille injektioille (esim. toinen injektio oikeaan reiteen ja toinen vasempaan reiteen) ja pistä injektiot peräkkäin.
- Tarkastele esitäytettyä ruiskua ja varmista, ettei se ole murtunut tai vaurioitunut.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (ks. **kuva E**).
 - Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt.
 - Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.



Kuva F

5. Tarkasta lääke.

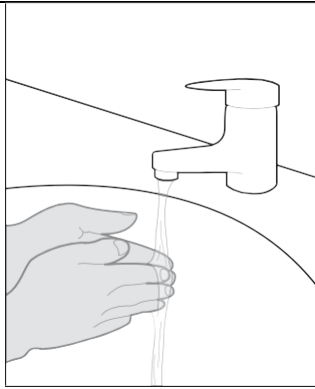
- Tarkastele lääkettä ja varmista, että neste on kirkasta tai hieman opaalinhohtoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista (ks. **kuva F**).
 - Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos neste on värjäytynyttä tai sameaa.
 - Nesteessä saattaa olla ilmakuplia. Tämä on normaalia.



Kuva G

6. Valitse sopiva injektio kohta (ks. kuva G).

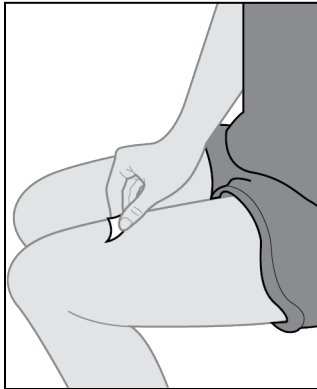
- Voit pistää injektion
 - yläreisiin
 - alavatsaan lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä
 - olkavarren ulkosyrjään, jos olet hoitaja.
 - Älä** pistä injektiota luomiin, arpiin, mustelmiin tai alueille, joiden iho on arka, punoittava, kova tai halkeillut. Jos mahdollista, älä käytä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasin merkkejä.
 - Älä** pistä injektiota vaatteiden läpi.
- Valitse kullekin uudelle injektioille eri injektio kohta vähintään 2,5 cm:n päästä edelliseen injektioon käytetyltä alueelta.



Kuva H

7. Pese kätesi.

- a. Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne huolellisesti (ks. **kuva H**).

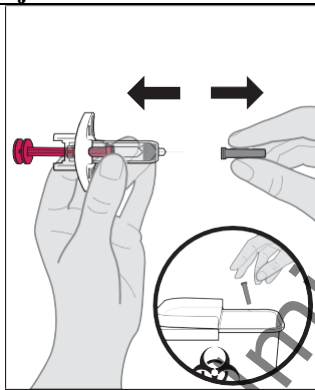


Kuva I

8. Puhdista injektiokohta.

- a. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä kiertoliikkeellä (ks. **kuva I**).
- b. Anna ihon kuivua ennen injektion pistämistä.
 - **Älä** puhalla tai kosketa injektiokohtaa uudestaan ennen injektion pistämistä.

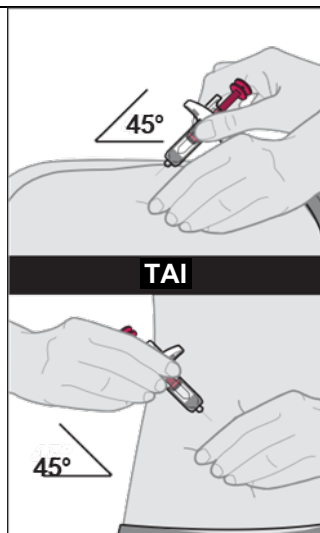
Injektion antaminen



Kuva J

9. Poista korkki.

- a. Poista neulan suojus, kun olet valmis antamaan Qoyvolma-injektion, pitämällä esitäytetyn ruiskun runkoa toisessa kädessä peukalon ja etusormen välissä (ks. **kuva J**).
 - **Älä** pidä kiinni männän varresta, kun poistat korkkia.
 - Saatat huomata ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa tai muutamia nestepisaroita neulan kärjessä. Tämä on normaalia.
- b. Hävitä korkki välittömästi terävien esineiden keräyssäiliöön (katso **vaihe 14** ja **kuva J**).
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut ilman paikallaan olevaa neulan suojusta. Jos näin tapahtuu, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
 - Pistä annos heti neulan suojuksen poistamisen jälkeen.
 - **Älä** aseta korkkia takaisin esitäytettyyn ruiskuun.
 - **Älä** kosketa neulaa. Se voi johtaa neulanpistotapaturmaan.



Kuva K

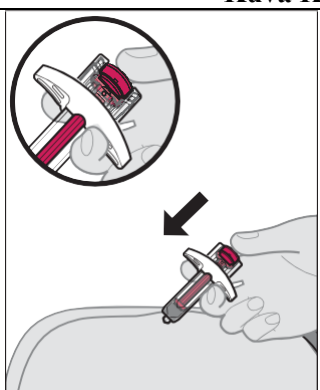
10. Asetä esitäytetty ruisku injektiokohtaan.

- Pidä esitäytetyn ruiskun runkoa toisessa kädessä peukalon ja etusormen välissä.
- Purista puhdistettua ihoa kevyesti toisen käden peukalolla ja etusormella. **Älä** purista tiukasti.

Huomautus: Ihon puristaminen on tärkeää, jotta injektio pistetään varmasti ihon alle (rasvakudokseen) muttei syvemmälle (lihakseen).

- Työnnä neula nopealla liikkeellä ihopoimuun 45 asteen kulmassa (ks. kuva K).

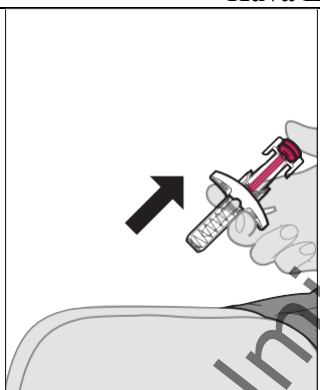
• **Älä koskaan vedä männän vartta takaisin.**



Kuva L

11. Pistä injektio.

- Kun neula on työnnetty paikalleen, vapauta ihon puristus.
- Paina männän varsi hitaasti **kokonaan alas**, kunnes lääkkeen koko annos on annettu ja ruisku on tyhjä (ks. kuva L).
 - **Älä** muuta esitäytetyn ruiskun asentoa injektion alkamisen jälkeen.
 - Jos männän varsi ei ole täysin painettuna, neulan suojusta ei yllä peittämään neulaa, kun se poistetaan.



Kuva M

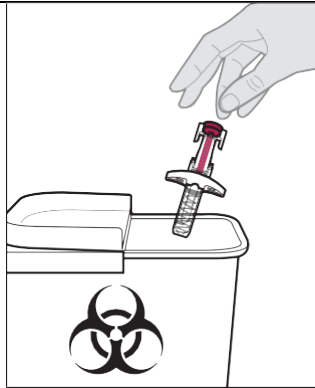
12. Poista esitäytetty ruisku injektiokohdasta.

- Kun esitäytetty ruisku on tyhjä ja neulaa vedetään ulos, poista neula hitaasti nostamalla peukaloa männän varresta, kunnes neulan suojusta peittää neulan kokonaan (ks. kuva M).
 - Jos suojusta ei peitä neulaa, hävitä ruisku varovaisuutta noudattaen (ks. vaihe 14. Hävitä Qoqvolma).
 - **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.
 - **Älä** hiero injektiokohtaa.

Injektion jälkeen

13. Hoida injektio kohta.

- a. Jos verenvuotoa esiintyy, hoida injektio kohta painamalla siihen kevyesti pumpulipalloa tai harsoa. Älä hiero. Laita injektio kohtaan laastari tarvittaessa.



Kuva N

14. Hävitä Qoqvolma.

- a. Laita käytetty esitöydetty ruisku terävien esineiden keräyssäiliöön välittömästi käytön jälkeen (ks. kuva N).
- b. Älä heitä pois (hävitä) esitöydettyä ruiskua kotitalousjätteen mukana.
- Jos sinulla ei ole terävien esineiden keräyssäiliötä, voit käyttää suljettavaa, läpäisemätöntä kotitaloussäiliötä.
 - Oman terveytesi ja turvallisuutesi sekä muiden terveyden ja turvallisuuden takia neuloja ja käytettyjä ruiskuja ei koskaan saa käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.
 - Lääkkeitä **ei pidä** heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojat luontoa.

Lääkevalmisteella ei enää myönnä lupaa

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle. Jos olet Qoyvolma-hoitoa lapselle antava vanhempi tai häntä hoitava henkilö, lue pakkausseloste huolellisesti.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä
3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma-valmistetta käytetään seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- aikuisten ja vähintään 6-vuotiaiden lasten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten ja vähintään 40 kg:n painoisten lasten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti
- aikuisten keskivaikea tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Qoyvolma lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Qoyvolma-valmistetta käytetään aikuisille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi, ja jotka eivät voi käyttää siklosporiinia, metotreksaattia tai valohoitoa, tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Qoyvolma-valmistetta käytetään vähintään 6-vuotiaille lapsille ja nuorille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi ja jotka eivät siedä valohoitoa tai muita systeemisiä hoitoja tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on niveliin vaikuttava tulehdussairaus, jonka yhteydessä esiintyy yleensä psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä. Jos hoito ei tehoa sinuun riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä Qoyvolma-valmistetta

- taudin oireiden ja merkkien vähentämiseksi
- toimintakyvyn parantamiseksi
- nivelvaurioiden hidastamiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä

Älä käytä Qoyvolma-injektionestettä

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekin henkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitokertaa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitokertaa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi
- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus**

- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.
- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Joillekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoidoa saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tunteita toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville lapsille, alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille nivelpsoriaasia tai haavaista paksusuolitulehdusta sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle.

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietyn tyyppisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
 - Ustekinumabivalmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma -valmisteen käyttöä raskauden aikana.
 - Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tuleamista ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.
 - Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
 - Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita.
- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita,

kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Qoyvolma-valmiste on tarkoitettu.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tultava seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-injektionestettä pistetään

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Psoriaasi ja nivelpsoriaasi

- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Qoyvolma-valmistetta. Yli 100 kilogramman (kg) painoiset potilaat voivat aloittaa hoidon 90 mg:n annoksella 45 mg annoksen sijaan.
- Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Jatkoannokset ovat yleensä yhtä suuria kuin aloitusannos.

Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg:aa Qoyvolma-valmistetta 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret

Psoriaasi

- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen sekä injektiona annettavan Qoyvolma-tilavuuden, jotta saat oikean annoksen. Sinulle sopiva annos määräytyy sen mukaan, minkä verran painat kunkin annoksen antoajankohtana.
- Jos lapsi tarvitsee pienemmän kuin täyden 45 mg:n annoksen, saatavana on 45 mg:n injektioipulloja
- Jos painat alle 60 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 0,75 mg/painokg.
- Jos painat 60–100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 45 mg.
- Jos painat yli 100 kg, suositeltu Qoyvolma-annos on 90 mg.
- Kun hoito on aloitettu, seuraava annos annetaan 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Vähintään 40 kg:n painoiset lapset

Crohnin tauti

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg Qoyvolma 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Qoyvolma annetaan

- Qoyvolma annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Qoyvolma-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Qoyvolma-injektio pistetään kohdasta ”Ohjeet valmisteen antoon” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Qoyvolma-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Qoyvolma-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-pistoksen

Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qoyvolma-injektionesteen käytön

Qoyvolma-injektionesteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärihoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot).

Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuume, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane
- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektioista, kuten rintakehän infektioista, ihoinfektioista, vyöruususta tai opportunistisista infektioista, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset

- emättimen hiivatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoittavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:stä):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliatiivinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuontitulehdus).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)
- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty ruisku otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä ruiskua ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä ruisku.
- Älä ravista esitäytettyä Qoyvolma-ruiskua. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko)
- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäädytynyt tai lämmitetty)

- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Ruiskuun käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen injektioneste (liuos). Liuos saattaa sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 1 ml:n lasinen esitäytetty ruisku. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Latvija
Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

Ohjeet valmisteen antoon

Hoitosi alussa terveydenhuollon tarjoaja auttaa sinua ensimmäisessä injektiossasi. Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itsellesi.

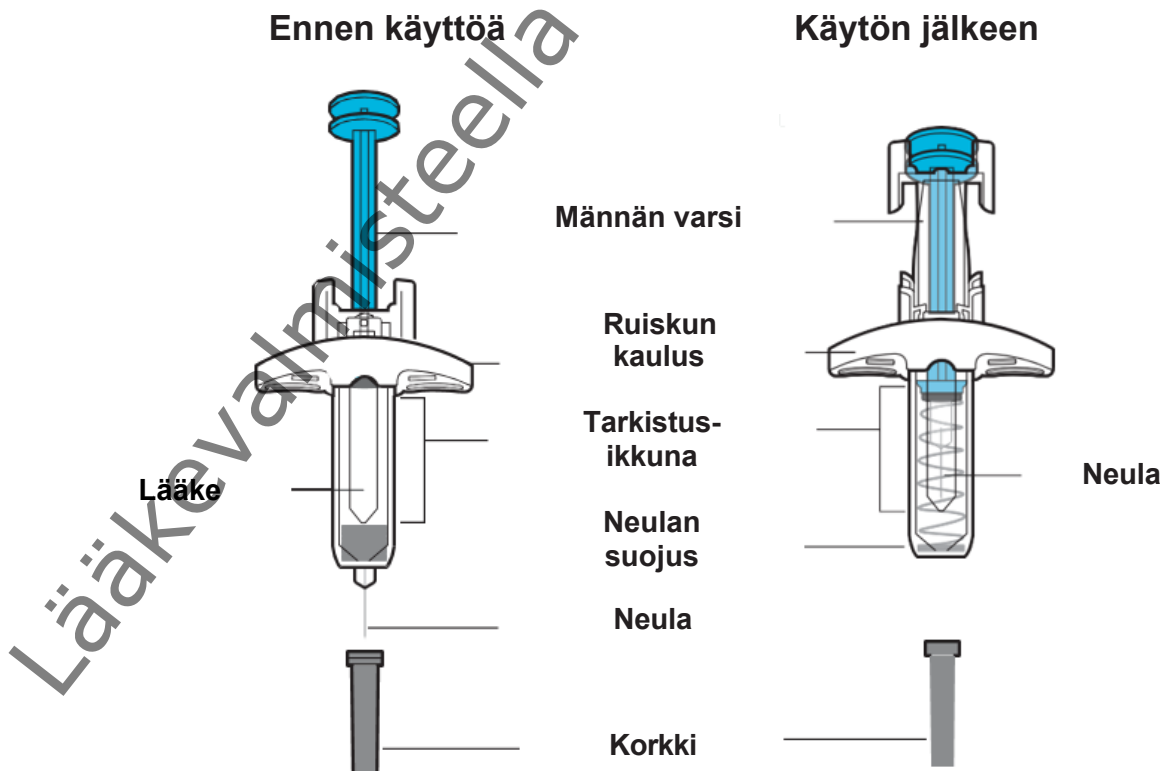
Tärkeitä tietoja

- **Älä** avaa suljettua lääkepakkausta ennen kuin olet valmis käyttämään esitäytettyä ruiskua.
- Poista korkki vasta juuri ennen injektion pistämistä.
- **Älä** sekoita Qoyvolma-valmistetta muihin injektionesteisiin.
- Esitäytettyä ruiskua ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty esitäytetty ruisku välittömästi käytön jälkeen terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 14. Hävitä Qoyvolma**).

Qoyvolma-valmisteen säilyttäminen

- **Pidä esitäytetty ruisku poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.** Sisältää pieniä osia.
- Säilytä esitäytetty ruisku jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C. **Ei saa jäätä.**
- Säilytä tämä lääke suljetun lääkepakkauksen sisällä suojataksesi sitä valolta.
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle.
- Kirjaa esitäytettyjen ruiskujen jääkaapista ottamisen päivämäärä ulkokotelossa olevaan tilaan.
- Koska tahansa ennen huoneenlämmössä säilyttämisen päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin **kerran** ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti.
- **Älä** ravista esitäytettyjä Qoyvolma-ruiskuja. Voimakas ravistaminen voi vahingoittaa lääkettä.
- **Älä** käytä lääkettä, jos sitä on ravistettu voimakkaasti.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut.

Esitaytetyn ruiskun osat (ks. kuva A)



Kuva A

Injektion valmistelu



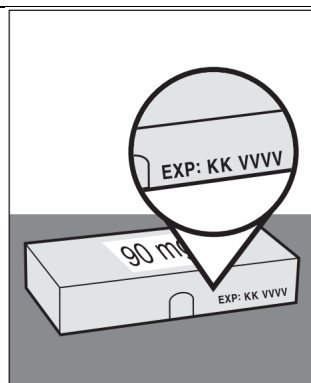
Kuva B

1. Kokoa injektiotarvikkeet.

- Valmistelee puhtas, tasainen pinta, kuten pöytä tai pöytälevy hyvin valaistussa tilassa.
- Ota jääkaapista esitäytetyt ruiskut sisältävät lääkepakkaukset, jotka tarvitaan määrätyn annoksen antamiseen.
- Varmista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet (ks. **kuva B**):
 - esitäytetyn ruiskun sisältävä lääkepakkaus.

Ei sisälly lääkepakkaukseen:

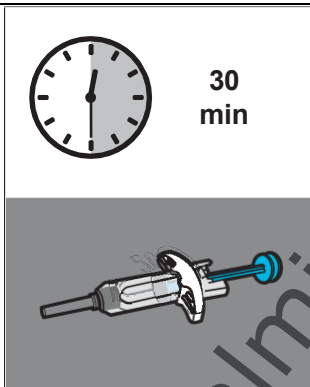
- pumpulipallo tai harso
- laastari
- terävien esineiden keräyssäiliö
- alkoholipyyhe.



Kuva C

2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepakkauksesta (ks. kuva C).

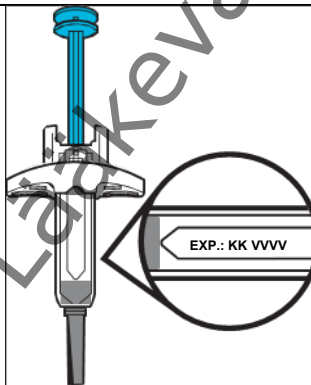
- Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt. Jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.



Kuva D

3. Odota 30 minuuttia.

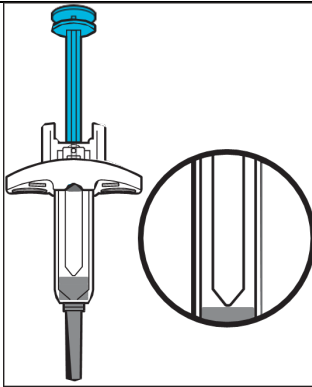
- Avaa lääkepakkaus. Tartu ruiskun runkoon ja nosta esitäytetty ruisku lääkepakkauksesta.
- Anna esitäytetyn ruiskun olla lääkepakkauksen ulkopuolella noin 30 minuuttia huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C), jotta se lämpenee (ks. **kuva D**).
 - Tämä tekee nesteestä sopivan lämpöistä injektioon (huoneenlämpöistä).
 - Älä lämmitä esitäytettyä ruiskua lämmönlähteillä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunilla.
 - Älä ota kiinni männän varresta tai korkista.
 - Älä koskaan vedä määntä takaisin.



Kuva E

4. Tarkasta esitäytetty ruisku.

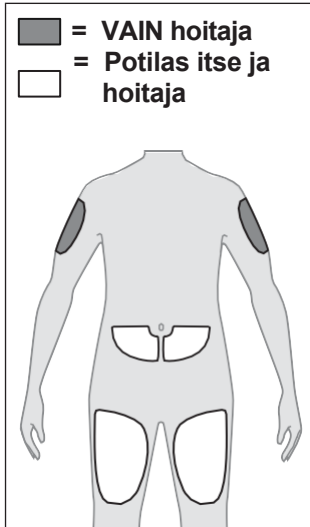
- Tarkastele esitäytettyä ruiskua ja varmista, että siinä on oikea lääke (Qoyvolma) ja annos.
- Tarkista esitäytetyt ruiskut ja varmista, että esitäytettyjen ruiskujen määrä ja vahvuus on oikea:
 - Jos annoksesi on 90 mg, saat yhden 90 mg:n esitäytetyn ruiskun Qoyvolma-valmistetta.
- Tarkastele esitäytettyä ruiskua ja varmista, ettei se ole murtunut tai vaurioitunut.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä esitäytetyn ruiskun etiketistä (ks. **kuva E**).
 - Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt.
 - Älä ravista esitäytettyä ruiskua.



Kuva F

5. Tarkasta lääke.

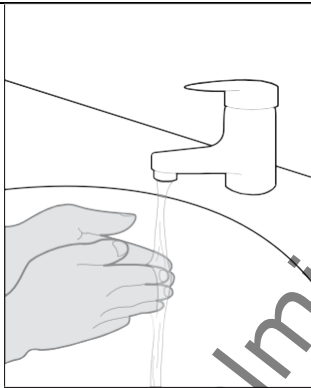
- Tarkastele lääkettä ja varmista, että neste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista (ks. kuva F).
 - Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos neste on värjäytynyttä tai sameaa.
 - Nesteessä saattaa olla ilmakuplia. Tämä on normaalia.



Kuva G

6. Valitse sopiva injektio-kohta (ks. kuva G).

- Voit pistää injektion
 - yläreisiin
 - alavatsaan lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä
 - olkavarren ulkosyrjään, jos olet hoitaja.
 - Älä pistä injektioita luomiin, arpiin, mustelmiin tai alueille, joiden iho on arka, punoittava, kova tai halkeillut. Jos mahdollista, älä käytä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasin merkkejä.
 - Älä pistä injektioita vaatteiden läpi
- Valitse kullekin uudelle injektio-kohtalle eri injektio-kohta vähintään 2,5 cm:n päästä edelliseen injektioon käytetyltä alueelta.



Kuva H

7. Pese kätesi.

- Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne huolellisesti (ks. kuva H).

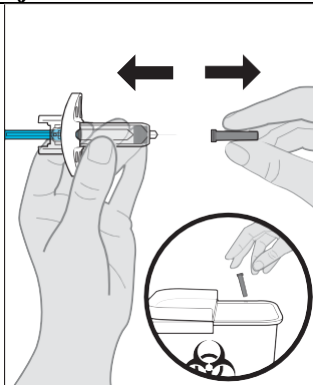


Kuva I

8. Puhdista injektio-kohta.

- Puhdista injektio-kohta alkoholipyyhkeellä kiertoliikkeellä (ks. kuva I).
- Anna ihon kuivua ennen injektion pistämistä.
 - Älä puhalla tai kosketa injektio-kohtaa uudestaan ennen injektion pistämistä.

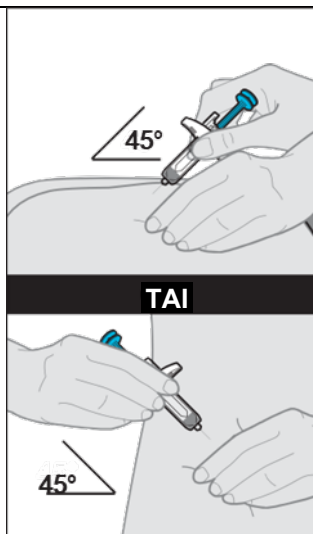
Injektion antaminen



Kuva J

9. Poista korkki.

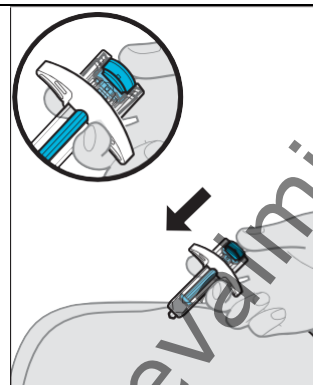
- Poista neulan suojus, kun olet valmis antamaan Qoyvolma-injektion, pitämällä esitäytetyn ruiskun runkoa toisessa kädessä peukalon ja etusormen välissä (ks. **kuva J**).
 - Älä pidä kiinni männän varresta, kun poistat korkkia.
 - Saatat huomata ilmakuplan esitäytetyssä ruiskussa tai muutamia nestepisaroita neulan kärjessä. Tämä on normaalia.
- Hävitä korkki välittömästi terävien esineiden keräyssäiliöön (katso **vaihe 14** ja **kuva J**).
 - Älä käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut ilman paikallaan olevaa neulan suojusta. Jos näin tapahtuu, ota yhteyttä lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.
 - Pistä annos heti neulan suojuksen poistamisen jälkeen.
 - Älä aseta korkkia takaisin esitäytettyyn ruiskuun.
 - Älä kosketa neulaa. Se voi johtaa neulanpistotapaturmaan.



Kuva K

10. Aseta esitäytetty ruisku injektiokohtaan.

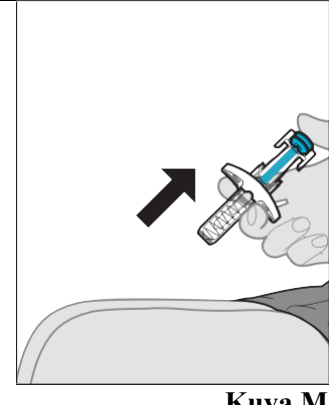
- Pidä esitäytetyn ruiskun runkoa toisessa kädessä peukalon ja etusormen välissä.
- Purista puhdistettua ihoa kevyesti toisen käden peukalolla ja etusormella. Älä purista tiukasti.
Huomautus: Ihon puristaminen on tärkeää, jotta injektio pistetään varmasti ihon alle (rasvakudokseen) muttei syvemmälle (lihakseen).
- Työnnä neula nopealla liikkeellä ihopoiimuun 45 asteen kulmassa (ks. **kuva K**).
 - Älä koskaan vedä männän vartta takaisin.



Kuva L

11. Pistä injektio.

- Kun neula on työnnetty paikalleen, vapauta ihon puristus.
- Paina männän varsi hitaasti **kokonaan alas**, kunnes lääkkeen koko annos on annettu ja ruisku on tyhjä (ks. **kuva L**).
 - Älä muuta esitäytetyn ruiskun asentoa injektion alkamisen jälkeen.
 - Jos männän varsi ei ole täysin painettuna, neulan suojus ei yllä peittämään neulaa, kun se poistetaan.

 Kuva M	12. Poista esitäytetty ruisku injektiokohdasta. a. Kun esitäytetty ruisku on tyhjä ja neulaa vedetään ulos, poista neula hitaasti nostamalla peukaloa männän varresta, kunnes neulan suojus peittää neulan kokonaan (ks. kuva M). • Jos suojus ei peitä neulaa, hävitä ruisku varovaisuutta noudattaen (ks. vaihe 14. Hävitä Qoyvolma). • Älä käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen. • Älä hiero injektiokohtaa.
---	--

Injektion jälkeen

13. Hoida injektiokohta. a. Jos verenvuotoa esiintyy, hoida injektiokohta painamalla siihen kevyesti pumpulipalloa tai harsoa. Älä hiero. Laita injektiokohtaan laastari tarvittaessa.	
 Kuva N	14. Hävitä Qoyvolma. a. Laita käytetty esitäytetty ruisku terävien esineiden keräyssäiliöön välittömästi käytön jälkeen (ks. kuva N). b. Älä heitä pois (hävitä) esitäytettyä ruiskua kotitalousjätteen mukana. • Jos sinulla ei ole terävien esineiden keräyssäiliötä, voit käyttää suljettavaa, läpäisemätöntä kotitaloussäiliötä. • Oman terveytesi ja turvallisuutesi sekä muiden terveyden ja turvallisuuden takia neuloja ja käytettyjä ruiskuja ei koskaan saa käyttää uudelleen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti. • Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelit luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä
3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma- valmiste annetaan esitäytettyä kynää käyttämällä seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- aikuisten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti
- aikuisten keskivaikea tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Qoyvolma lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Qoyvolma- valmiste annetaan esitäytettyä kynää käyttämällä aikuisille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi, ja jotka eivät voi käyttää siklosporiinia, metotreksaattia tai valohoitoa, tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on niveliin vaikuttava tulehdussairaus, jonka yhteydessä esiintyy yleensä psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä. Jos hoito ei tehoa sinuun riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä Qoyvolma-valmistetta

- taudin oireiden ja merkkien vähentämiseksi
- toimintakyvyn parantamiseksi
- nivelvaurioiden hidastamiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä

Älä käytä Qoyvolma-injektionestettä

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitokertaa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitokertaa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi
- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus**
- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli

UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.

- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Joillekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoidoa saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tuntemuksia toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-esitäytettyä kynää ei suositella psoriaasia tai Crohnin tautia sairastaville lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Psoriaasia sairastavien vähintään 6-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon pitää sen sijaan käyttää esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa. Vähintään 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien lasten hoitoon pitää sen sijaan käyttää infuusionestettä, liuosta sisältävää esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa.

Qoyvolma-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille nivelpsoriaasin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon eikä alle 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien lasten hoitoon, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietäntyyppisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvua ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Ustekinumabivalmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma -valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.

- Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.
- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Qoyvolma-valmiste on tarkoitettu.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tuleva seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-injektionestettä pistetään

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Psoriaasi ja nivelpsoriaasi

- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Qoyvolma-valmistetta. Yli 100 kilogramman (kg) painoiset potilaat voivat aloittaa hoidon 90 mg:n annoksella 45 mg annoksen sijaan.
- Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Jatkoannokset ovat yleensä yhtä suuria kuin aloitusannos.

Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg:n Qoyvolma-annos 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Qoyvolma annetaan

- Qoyvolma annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Qoyvolma-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Qoyvolma-injektio pistetään kohdasta ”Ohjeet valmisteen antoon” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Qoyvolma-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Qoyvolma-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-pistoksen

Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Älä ota kaksinkertaista annosta korvatakseksi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qoyvolma-injektionesteen käytön

Qoyvolma-injektionesteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.
- Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot). Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuume, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane
- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektioista, kuten rintakehän infektioista, ihoinfektioista, vyöruususta tai opportunistisista infektioista, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset
- emättimen hiivatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoittavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliatiivinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuonitulehdus).

Hyvin harvinaiset hättavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)
- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Hättavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset hättavaikutuksia, kerro niistä lääkeille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia hättavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa hättavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla hättavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitötetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä esitötettyjä Qoyvolma-kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitötetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä kynää ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä kynä.
- Älä ravista esitötettyä Qoyvolma-kynää. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääketä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyt, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko)
- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäänyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Esitötettyyn kynään käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitötetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen injektioneste (liuos). Liuos saattaa sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia.

Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 1 ml:n lasinen esitäytetty kynä. Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: + 36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: + 36 1 231 0493

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tāl: +36 1 231 0493

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: + 36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Ohjeet valmisteen antoon

Hoitosi alussa terveydenhuollon ammattilainen auttaa sinua ensimmäisessä injektiossasi. Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itsellesi.

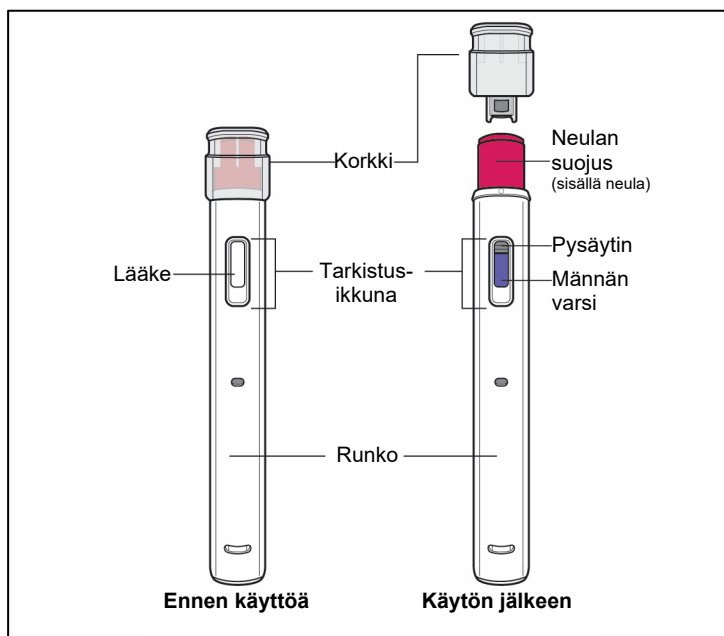
Tärkeitä tietoja

- Käytä esitäytettyä kynää **vain**, jos terveydenhuollon ammattilainen on opettanut sinulle oikean tavan valmistella ja pistää injektio. **Älä yritä antaa pistosta itse, ennen kuin lääkäri on opettanut sinulle, miten se tehdään.**
- **Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.**
- **Älä** avaa suljettua lääkepakkausta ennen kuin olet valmis käyttämään esitäytettyä kynää.
- Poista korkki **vasta** juuri ennen injektion pistämistä.
- **Älä** sekoita Qoyvolma-valmistetta muihin injektionesteisiin.
- **Älä** käytä, jos esitäytetty kynä on murtunut tai vahingoittunut.
- **Älä** käytä lääkettä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt.
- **Älä** anna kenenkään muun käyttää esitäytettyä kynää.
- Esitäytettyä kynää ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty esitäytetty kynä välittömästi käytön jälkeen terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 15. Hävitä esitäytetty kynä**).

Esitäytetyn kynän säilyttäminen

- **Pidä esitäytetty kynä poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.** Sisältää pieniä osia.
- Säilytä esitäytetty kynä jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C.
- **Ei saa** jäätyä.
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle.
- Kirjaa esitäytettyjen kynien jääkaapista ottamisen päivämäärä ulkokotelossa olevaan tilaan.
- Koska tahansa ennen huoneenlämmössä säilyttämisen päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin **kerran** ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti.
- Säilytä lääke suljetussa lääkepakkauksessa. Herkkä valolle.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on jätetty suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ravista esitäytettyjä Qoyvolma-kyniä. Voimakas ravistaminen voi vahingoittaa lääkettä.
- **Älä** käytä lääkettä, jos sitä on ravistettu.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle.
- Pidä esitäytetty kynä aina kuivana.

Qoyvolma-esitötetyn kynän osat (ks. kuva A)



Kuva A

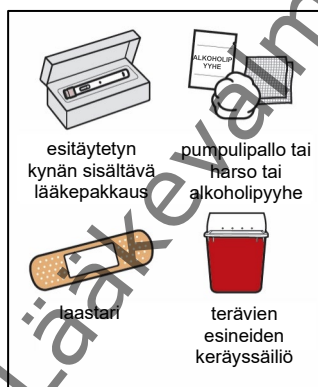
Injektion valmistelu

1. Kokoa injektiotarvikkeet.

- Valmistelee puhdas, tasainen pinta, kuten pöytä tai pöytälevy hyvin valaistussa tilassa.
- Ota esitötetyt kynät sisältävät lääkepakkaukset jääkaapista.
 - Sinulle määrätyn annoksen mukaan sinun täytyy ehkä valmistella yksi tai useampi esitötetty kynä ja pistää niiden kaikkien sisältö.
- Varmista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet (ks. kuva B):
 - esitytetytyn kynän sisältävä lääkepakkaus

Ei sisälly lääkepakkaukseen:

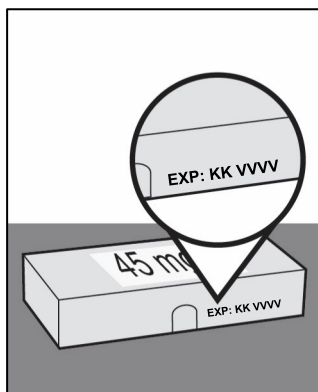
- pumpulipallo tai harso
- alkoholipyyhe
- laastari
- terävien esineiden keräyssäiliö.



Kuva B

2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepakkauksesta (ks. kuva C).

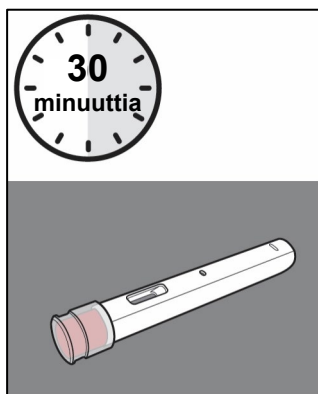
- Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt. Jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.



Kuva C

3. Odota 30 minuuttia.

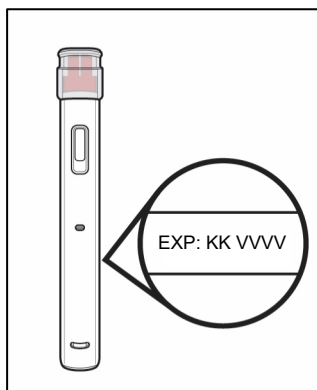
- Avaa lääkepakkaus ja ota esitäytetty kynä pakkauksesta.
- Anna esitäytetyn kynän olla huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) noin 30 minuuttia, jotta se lämpenee (ks. **kuva D**).
 - Tämä tekee nesteestä sopivan lämpöistä injektioon (huoneenlämpöistä).
 - Älä** lämmitä esitäytettyä kynää lämmönlähteillä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunilla.



Kuva D

4. Tarkasta esitäytetty kynä.

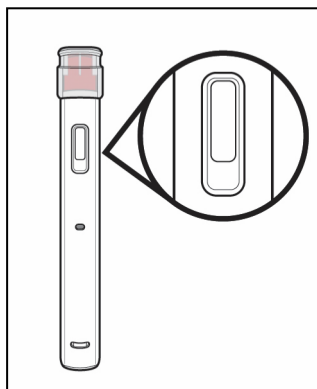
- Tarkastele esitäytettyä kynää ja varmista, että siinä on oikea lääke (Qoyvolma) ja annos.
- Tarkista esitäytetty kynä ja varmista, että esitäytettyjen kynien määrä on oikea:
 - Jos annoksesi on 45 mg, saat yhden 45 mg:n esitäytetyn kynän Qoyvolma-valmistetta.
 - Jos annoksesi on 90 mg, saat kaksi 45 mg:n esitäytettyä kynää Qoyvolma-valmistetta, ja sinun on annettava itsellesi kaksi injektiota.** Valitse kaksi eri paikkaa näille injektioille (esim. yksi injektio oikeaan reiteen ja toinen vasempaan reiteen), ja pistä injektiot peräkkäin.
- Tarkastele esitäytettyä kynää ja varmista, ettei se ole murtunut tai vaurioitunut.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivä esitäytetyn kynän etiketistä (ks. **kuva E**).
 - Älä** ravista esitäytettyä kynää.
 - Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos
 - se on pudonnut kovalle alustalle
 - se on murtunut tai vaurioitunut
 - viimeinen käyttöpäivä on mennyt.



Kuva E

5. Tarkasta lääke.

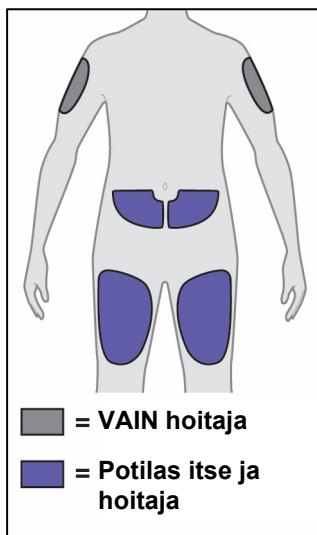
- a. Tarkastele lääkettä ja varmista, että neste on kirkasta tai hieman opaalinhohtoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista (ks. **kuva F**).
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos neste on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on suuria hiukkasia.
 - Nesteessä saattaa olla ilmakuplia. Tämä on normaalia.



Kuva F

6. Valitse injektio kohta (ks. kuva G).

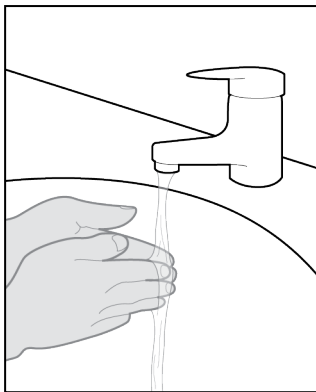
- a. Voit pistää injektion
 - yläreisien etupuolelle
 - alavatsaan lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä
 - olkavarren ulkosyrjään, jos olet hoitaja.
- **Älä** pistä injektiota luomiin, arpiin, mustelmiin tai alueille, joiden iho on arka, punoittava, kova tai halkeillut. Jos mahdollista, **älä** käytä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasin merkkejä.
- **Älä** pistä injektiota vaatteiden läpi.
- b. Valitse kullekin uudelle injektiolle eri injektio kohta vähintään 2,5 cm:n päästä edelliseen injektioon käytetyltä alueelta.



Kuva G

7. Pese kätesi.

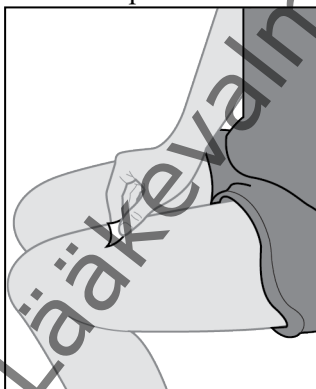
- a. Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne huolellisesti (ks. **kuva H**).



Kuva H

8. Puhdista injektiokohta.

- a. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä kiertoliikkeellä (ks. **kuva I**).
 b. Anna ihon kuivua ennen injektion pistämistä.
 • **Älä** puhalla tai kosketa injektiokohtaa uudestaan ennen injektion pistämistä.



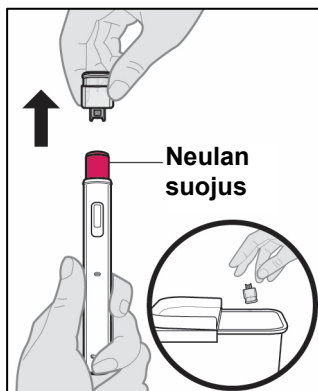
Kuva I

Injektion antaminen

9. Poista korkki.

- a. Pidä esitäytettyä kynää toisessa kädessä pitämällä kiinni esitäytetyn kynän rungosta niin, että korkki on ylhäällä. Vedä korkki varovasti suoraan pois toisella kädellä (ks. **kuva J**).

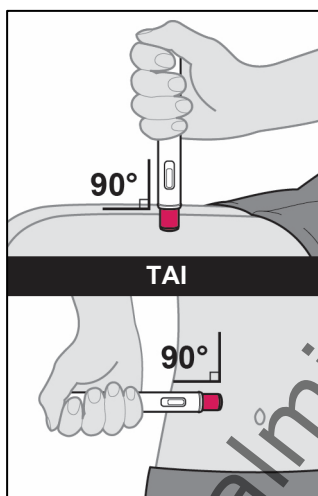
- **Älä** poista korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään.
 - On normaalia nähdä muutaman nestepisaran tulevan ulos neulasta.
 - **Älä** koske neulaan tai neulan suojukseen. Se voi aiheuttaa neulanpistovamman, koska neula on neulan suojuksen sisällä.
 - **Pistä QOYVOLMA 5 minuutin sisällä korkin poistamisesta.**
 - **Älä** aseta korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- b. Hävitä korkki välittömästi terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 15** ja **kuva J**).



Kuva J

10. Aseta esitäytetty kynä injektiokohtaan.

- Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet tarkistusikkunan.
- Älä nipistä tai venytä ihoa ja aseta esitäytetty kynä injektiokohtaan 90 asteen kulmassa (ks. **kuva K**).



Kuva K

11. Pistä injektio.

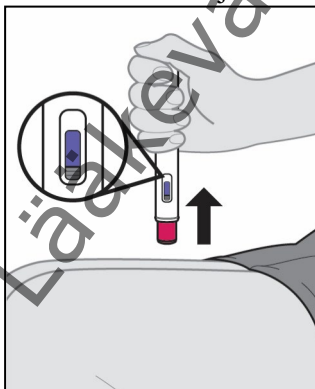
- Paina esitäytetty kynä **tiiviisti** ihoa vasten. Kun injektio alkaa, kuulet ensimmäisen naksahduksen ja vaaleanvioletti männän varsi alkaa täyttää tarkistusikkunan (ks. **kuva L**).
- Pitele esitäytettyä kynää **tiiviisti** ihoa vasten ja kuuntele, kunnes kuuluu toinen naksahdus (ks. **kuva L**).
- Älä** muuta esitäytetyn kynän asentoa injektion alkamisen jälkeen.
- Kun kuulet toisen naksahduksen, pidä esitäytettyä kynää edelleen **tiiviisti** ihoa vasten ja **laske hitaasti viiteen**. Tämä varmistaa, että pistät koko annoksen.



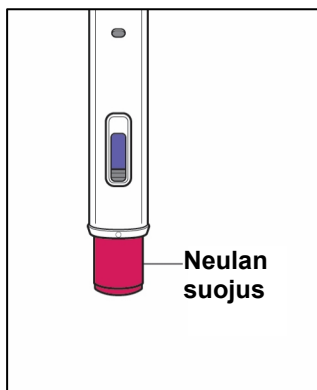
Kuva L

12. Poista esitäytetty kynä injektiokohdasta.

- Tarkasta esitäytetty kynä ja varmista, että vaaleanvioletti männän varsi ja harmaa pysäytin täyttävät tarkistusikkunan kokonaan.
 - Saatat nähdä harmaan pysäytimen tarkistusikkunassa. Tämä on normaalia.
 - Jos tarkistusikkuna ei ole muuttunut kokonaan vaaleanvioletiksi tai jos lääkettä tulee vielä, tämä tarkoittaa, ettei ole saanut täyttä annosta. Ota välittömästi yhteyttä terveydenhuoltoon.
- Poista esitäytetty kynä ihosta (ks. **kuva M**).
 - Kun poistat esitäytetyn kynän injektiokohdasta, neula peittyy automaattisesti (ks. **kuva N**). **Älä** pane korkkia takaisin kynään.
 - Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
 - Älä** hiero injektiokohtaa.



Kuva M



Kuva N

13. Jos annoksesi edellyttää kahta injektiota, pistä toinen annos.

- a. Jos saat kaksi 45 mg:n esitäytettyä kynää 90 mg:n annosta varten, toista välittömästi **vaiheet 5 – 12.**
 - Pistä injektiot peräkkäin.
 - **Valitse toiseen injektioon eri kohta.**

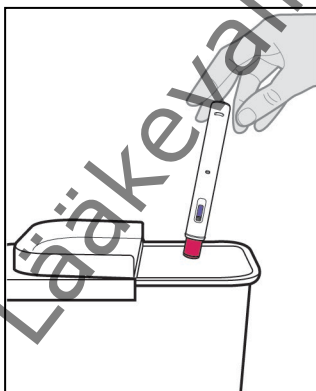
Injektion jälkeen

14. Hoida injektio kohta.

- a. Jos verenvuotoa esiintyy, hoida injektio kohta painamalla siihen kevyesti pumpulipalloa tai harsoa. Älä hiero. Laita injektio kohtaan laastari tarvittaessa.

15. Hävitä esitäytetty kynä.

- **Älä** pane korkkia esitäytettyyn kynään.
- a. Laita esitäytetty kynä terävien esineiden keräyssäiliöön lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan (ks. **kuva O**).
- b. Alkoholipyyhkeen ja pakkauksen voi hävittää kotitalousjätteen mukana.
 - **Älä** heitä pois (hävitä) esitäytettyä kynää kotitalousjätteen mukana.
 - Jos sinulla ei ole terävien esineiden keräyssäiliötä, voit käyttää seuraavanlaista kotitaloussäiliötä:
 - valmistettu tukevasta muovista
 - voidaan sulkea tiukalla, pistonkestävällä kannella niin, ettei teräviä esineitä pääse ulos
 - on pystyasennossa ja vakaa käytön aikana
 - ei vuoda ja
 - on asianmukaisesti merkitty varoituksella vaarallisesta jätteestä säiliössä.



Kuva O

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Qoyvolma 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä ustekinumabi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

Tämä pakkausseloste on tarkoitettu lääkkeen käyttäjälle.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä
3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Qoyvolma on ja mihin sitä käytetään

Mitä Qoyvolma on

Qoyvolma sisältää vaikuttavana aineena ustekinumabia, joka on monoklonaalinen vasta-aine. Monoklonaaliset vasta-aineet ovat valkuaisaineita, jotka tunnistavat ja sitoutuvat tarkoin määrättyihin valkuaisaineisiin elimistössä.

Qoyvolma kuuluu lääkeryhmään, jota kutsutaan ”immunosuppressanteiksi”. Nämä lääkkeet toimivat heikentämällä osittain immuunijärjestelmää.

Mihin Qoyvolma-valmistetta käytetään

Qoyvolma-valmiste annetaan esitäytettyä kynää käyttämällä seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:

- aikuisten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti
- aikuisten keskivaikea tai vaikea haavainen paksusuolitulehdus.

Läiskäpsoriaasi

Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Qoyvolma lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Qoyvolma-valmiste annetaan esitäytettyä kynää käyttämällä aikuisille, joilla on kohtalainen tai vaikea läiskäpsoriaasi, ja jotka eivät voi käyttää siklosporiinia, metotreksaattia tai valohoitoa, tai kun nämä hoitomenetelmät eivät ole tehonneet.

Nivelpsoriaasi

Nivelpsoriaasi on niveliin vaikuttava tulehdussairaus, jonka yhteydessä esiintyy yleensä psoriaasia. Jos sinulla on aktiivinen nivelpsoriaasi, saat ensin muita lääkkeitä. Jos hoito ei tehoa sinuun riittävän hyvin, sinulle voidaan määrätä Qoyvolma-valmistetta

- taudin oireiden ja merkkien vähentämiseksi
- toimintakyvyn parantamiseksi
- nivelvaurioiden hidastamiseksi.

Crohnin tauti

Crohnin tauti on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on Crohnin tauti, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

Haavainen paksusuolitulehdus

Haavainen paksusuolitulehdus on suoliston tulehdussairaus. Jos sinulla on haavainen paksusuolitulehdus, sinulle annetaan ensin muita lääkkeitä. Jos et saa riittävää hoitovastetta tai nämä lääkkeet eivät sovi sinulle, sinulle saatetaan antaa Qoyvolma-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Qoyvolma-injektionestettä

Älä käytä Qoyvolma-injektionestettä

- **jos olet allerginen ustekinumabille** tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- **jos sinulla on aktiivinen tulehdus**, jonka lääkäri katsoo olevan merkitsevä.

Jos olet epävarma siitä, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, käänny lääkärin tai apteekin puoleen, ennen kuin käytät Qoyvolma-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta. Lääkäri tarkistaa kuinka hyvin voit ennen jokaista hoitokertaa. Huolehdi siitä, että kerrot lääkärille kaikista sairauksistasi ennen jokaista hoitokertaa. Kerro lääkärille myös, jos olet äskettäin ollut sellaisen henkilön läheisyydessä, jolla saattaa olla tuberkuloosi. Lääkäri tutkii sinut ja tekee tuberkuloositestin ennen Qoyvolma-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia

Qoyvolma voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Qoyvolma-valmistetta. Katso "Vakavat haittavaikutukset" kohta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Qoyvolma-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio ustekinumabille.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** - sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Qoyvolma, heikentävät immuunijärjestelmän toimintaa. Tämä saattaa lisätä syövän vaaraa.
- **jos olet saanut psoriaasiin hoitoa muilla biologisilla lääkkeillä (biologisesta lähteestä tuotettu lääke, joka annetaan yleensä injektiona),** syövän riski voi olla tavanomaista suurempi
- **jos sinulla on tai on hiljattain ollut jokin tulehdus**
- **jos sinulla on uusia tai muuttuneita ihomuutoksia** psoriaasialueilla tai terveellä iholla
- **jos saat jotain muuta psoriaasi- ja/tai nivelpsoriaasihoitoa** - kuten muita immunosuppressiivisia lääkkeitä tai valohoitoa (sinua hoidetaan erityisellä ultraviolettivalolla eli UV-valolla). Nämä hoidot voivat myös heikentää osittain immuunijärjestelmää. Tällaisten

hoitojen samanaikaista käyttöä ustekinumabin kanssa ei ole tutkittu. On kuitenkin mahdollista, että tämä saattaa suurentaa heikentyneeseen immuunijärjestelmään liittyvien sairauksien vaaraa.

- **jos saat tai olet joskus saanut injektioita allergian hoitoon** – ei tiedetä, vaikuttaako ustekinumabi näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilöstöltä ennen Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Joillekin potilaille on ilmennyt ustekinumabihoidon aikana lupuksen kaltaisia reaktioita, mukaan lukien ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos ihollesi ilmaantuu punaista, hilseilevää, koholla olevaa, toisinaan tummempireunaista ihottumaa auringolle altistuneilla alueilla, tai jos siihen liittyy nivelkipua.

Sydäninfarkti ja aivohalvaus

Ustekinumabihoitoa saaneilla psoriaasipotilailla on tutkimuksessa havaittu sydäninfarkteja ja aivohalvauksia. Lääkäri tutkii sinulta säännöllisin väliajoin sydänsairauksien ja aivohalvauksen riskitekijät varmistaakseen, että ne hoidetaan asianmukaisesti. Hakeudu heti lääkäriin, jos sinulle ilmaantuu kipua rintakehään, heikotusta tai poikkeavia tuntemuksia toiselle puolelle kehoa, kasvojen roikkumista tai puheeseen tai näkökykyyn liittyviä poikkeavuuksia.

Lapset ja nuoret

Qoyvolma-esitäytettyä kynää ei suositella psoriaasia tai Crohnin tautia sairastaville lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä. Psoriaasia sairastavien vähintään 6-vuotiaiden lasten ja nuorten hoitoon pitää sen sijaan käyttää esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa. Vähintään 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien lasten hoitoon pitää sen sijaan käyttää infuusionestettä, liuosta sisältävää esitäytettyä ruiskua tai injektiopulloa.

Qoyvolma-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille nivelpsoriaasin tai haavaisen paksusuolitulehduksen hoitoon eikä alle 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien lasten hoitoon, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Qoyvolma

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle:

- jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä
- jos olet äskettäin saanut rokotuksen tai suunnittelet rokotuksen ottamista. Tietyn tyyppisiä rokotteita (eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita) ei saa antaa Qoyvolma-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Qoyvolma-valmistetta raskauden aikana, kerro Qoyvolma-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.

Raskaus ja imetys

- Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.
- Ustekinumabivalmisteele kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Ustekinumabivalmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Qoyvolma-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemistä ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Qoyvolma-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Qoyvolma-annoksen jälkeen.
- Ustekinumabi pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.

- Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Qoyvolma-hoitoa raskauden aikana, eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia), ei suositella vauvalle kahteentoista kuukauteen syntymän jälkeen, paitsi jos vauvan lääkäri suosittelee toisin.
- Hyvin pieniä määriä ustekinumabia saattaa erittyä rintamaitoon. Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kerro siitä lääkärille. Lääkäri päättää kanssasi imetyksestä tai Qoyvolma-valmisteen käytöstä, sillä Qoyvolma-valmistetta ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Qoyvolma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Qoyvolma sisältää polysorbaatti 80:tä

Qoyvolma sisältää 0,04 mg polysorbaatti 80:tä (E433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Qoyvolma-injektionestettä käytetään

Qoyvolma on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Qoyvolma-valmiste on tarkoitettu.

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, jos olet epävarma. Keskustele lääkärin kanssa siitä, milloin sinun on otettava pistokset ja tultava seurantakäynneille lääkärin vastaanotolle.

Kuinka paljon Qoyvolma-injektionestettä pistetään

Lääkäri päättää, miten paljon Qoyvolma-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset

Psoriaasi ja nivelpsoriaasi

- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Qoyvolma-valmistetta. Yli 100 kilogramman (kg) painoiset potilaat voivat aloittaa hoidon 90 mg:n annoksella 45 mg annoksen sijaan.
- Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan annoksen 4 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein. Jatkoannokset ovat yleensä yhtä suuria kuin aloitusannos.

Crohnin tauti tai haavainen paksusuolitulehdus

- Lääkäri antaa ensimmäisen Qoyvolma-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Qoyvolma-annoksen pistoksena ihon alle (subkutaanisesti) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.
- Joillekin potilaille saatetaan antaa ensimmäisen ihon alle annetun injektion jälkeen 90 mg:n Qoyvolma-annos 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Qoyvolma annetaan

- Qoyvolma annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Qoyvolma-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Qoyvolma-injektio pistetään kohdasta ”Ohjeet valmisteen antoon” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käännä lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Qoyvolma-injektionestettä kuin sinun pitäisi

Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Qoyvolma-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Qoyvolma-pistoksen

Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilöstöön. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Qoyvolma-injektionesteen käytön

Qoyvolma-injektionesteen käytön lopettaminen ei ole vaarallista. Jos lopetat hoidon, oireet saattavat kuitenkin uusiutua.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Osalla potilaista haittavaikutukset voivat olla vakavia ja vaatia kiireellistä hoitoa.

Allergiset reaktiot – nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Kerro lääkärille tai hakeudu ensiapuun välittömästi, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Vakavat allergiset reaktiot (anafylaksia) ovat harvinaisia potilailla, jotka käyttävät ustekinumabia (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 1 000:sta). Oireita ovat:
 - hengitys- tai nielemisvaikeudet
 - alhainen verenpaine, joka voi aiheuttaa huimausta tai pyörrytystä
 - kasvojen, huulten, suun tai nielun turpoaminen.
- Tavallisia merkkejä allergisesta reaktiosta ovat ihottuma ja nokkosihottuma (esiintyy korkeintaan yhdellä henkilöllä 100:sta).

Ustekinumabia saaneilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa raportoitu allergisia keuhkoreaktioita ja keuhkotulehdusta. Kerro heti lääkärille, jos sinulle kehittyy oireita, kuten yskää, hengenahdistusta ja kuumetta.

Jos sinulla on vakava allerginen reaktio, lääkäri voi päättää, että sinun ei tule jatkaa Qoyvolma-valmisteen käyttöä.

Infektiot - nämä saattavat vaatia kiireellistä lääkärinhoitoa. Ota heti yhteyttä lääkäriin, jos havaitset jonkin seuraavista oireista.

- Infektiot nenässä tai kurkussa sekä nuhakuume ovat yleisiä (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä).
- Rintakehän infektiot ovat melko harvinaisia (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Ihonalainen tulehdus ("selluliitti") on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).
- Vyöruusu (eräänlainen kivulias rakkulainen ihottuma) on melko harvinainen (esiintyy korkeintaan 1 henkilöllä 100:sta).

Qoyvolma saattaa heikentää elimistösi kykyä taistella infektioita vastaan. Jotkut infektiot voivat kehittyä vakaviksi. Tällaisia voivat olla virusten, sienten, bakteerien (mukaan lukien tuberkuloosi) tai loisten aiheuttamat infektiot, mukaan lukien infektiot, joita ilmaantuu pääasiassa henkilöille, joiden immuunijärjestelmä on heikentynyt (opportunistiset infektiot). Ustekinumabihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu opportunistisia infektioita aivoissa (aivotulehdus, aivokalvotulehdus), keuhkoissa ja silmässä.

Sinun tulee olla varuillasi infektion merkkien varalta, kun käytät Qoyvolma valmistetta. Näitä ovat:

- kuume, flunssan kaltaiset oireet, yöhikoilu, painonlasku
- väsymys tai hengenahdistus, yskä, joka ei parane

- kuumottava, punainen ja kipeä iho tai kivulias rakkulainen ihottuma
- kirvely virtsaamisen yhteydessä
- ripuli
- näköhäiriöt tai näönmenetys
- päänsärky, niskajäykkyys, valoherkkyys, pahoinvointi tai sekavuus.

Ota yhteyttä lääkäriin heti, jos huomaat jonkin näistä infektion oireista. Ne saattavat olla oireita sellaisista infektiosta, kuten rintakehän infektiosta, ihoinfektiosta, vyöruususta tai opportunistisista infektiosta, joista voi aiheutua vakavia jälkitauteja. Ota yhteyttä lääkäriin, jos sinulla on infektio, joka ei parane, tai joka uusiutuu jatkuvasti. Lääkäri saattaa päättää, että sinun ei pidä käyttää Qoyvolma-valmistetta ennen kuin infektio on parantunut. Kerro myös lääkärille, jos sinulla on avoimia haavoja tai haavaumia, koska ne voivat tulehtua.

Ihon kesiminen – punoituksen ja kesimisen lisääntyminen laajoilla kehon ihoalueilla saattaa olla vakavien ihosairauksien, erythrodermisen psoriaasin tai eksfoliativisen dermatiitin, oire. Jos huomaat tällaisia oireita, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Yleiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10:stä):

- ripuli
- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys
- huimauksen tunne
- päänsärky
- kutina
- selkä-, lihas- tai nivelkipu
- kurkkukipu
- punoitus ja kipu pistoskohdassa
- sivuontelotulehdus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 100:sta):

- hammastulehdukset
- emättimen hiivatulehdus
- masennus
- nenän tukkoisuus
- pistoskohdan verenvuoto, mustelma, kovettuma, turvotus ja kutina
- voimattomuus
- riippuva silmäluomi ja roikkuvat lihakset toispuoleisesti kasvoissa ("kasvohalvaus" eli "Bellin pareesi"), joka on yleensä väliaikainen
- punoitavat psoriaasimuutokset, joissa on tuoreita keltaisia tai valkoisia ihorakkuloita ja joihin voi liittyä kuumetta (märkärakkulainen psoriaasi)
- ihon kuoriutuminen (ihon kesiminen)
- akne.

Harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 1 000:sta):

- kehon laajojen ihoalueiden punoitus ja kesiminen, joka saattaa olla kutisevaa tai kivuliasta (eksfoliativinen dermatiitti). Samankaltaisia oireita ilmaantuu toisinaan tiettyntyyppisen psoriaasin (erythrodermisen psoriaasin) luonnollisena taudinkulkuna.
- pienten verisuonten tulehdus, josta voi aiheutua ihottumaa ja pieniä punaisia tai purppuranvärisiä kyhmyjä, kuumetta tai nivelkipua (verisuonitulehdus).

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset (esiintyy korkeintaan 1 käyttäjällä 10 000:sta):

- ihoon ilmaantuvat rakkulat, jotka voivat olla punaisia, kutisevia tai kivuliaita (rakkulainen pemfigoidi)

- ihon lupus tai lupuksen kaltainen oireyhtymä (punainen, hilseilevä, koholla oleva ihottuma auringolle altistuneilla ihoalueilla, mihin voi liittyä nivelkipua).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Qoyvolma-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa ulkopakkaukseen varattuun kohtaan muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista. Koska tahansa ennen tämän 31 päivän huoneenlämmössä säilyttämisen jakson päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin kerran ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti. Jos huoneenlämmössä säilytettyä kynää ei käytetä 31 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä kynä.
- Älä ravista esitäytettyä Qoyvolma-kynää. Pitkäkestoinen voimakas ravistaminen voi pilata lääkeaineen.

Älä käytä tätä lääkettä:

- etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- jos neste on värjäytynyttä, sameaa tai jos havaitset siinä vierasainehiukkasia (ks. lisätietoja kohdasta 6 Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko)
- jos tiedät tai epäilet, että lääke on altistunut äärimmäisille lämpötiloille (esim. vahingossa jäänyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Qoyvolma on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Esitäytettyyn kynään käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Qoyvolma sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinimonohydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Qoyvolma on kirkas tai hieman opaalinhohtoinen (helmenhohtoinen), väritön tai vaaleankeltainen injektioneste (liuos). Liuos saattaa sisältää pieniä läpikuultavia tai valkoisia proteiinihiukkasia. Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 1 ml:n lasinen esitäytetty kynä. Yksi esitäytetty kynä sisältää 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
1062 Budapest
Váci út 1-3. WestEnd Office Building B torony
Unkari

Valmistaja

Nuvisan France SARL
2400, Route des Colles
06410, Biot
Ranska

MIDAS Pharma GmbH
Rheinstrasse 49
55218 West Ingelheim Am Rhein
Rhineland-Palatinate
Saksa

Kymos S.L.
Ronda de Can Fatjó 7B
Parc Tecnològic del Vallès
08290 Cerdanyola Del Valles
Barcelona
Espanja

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

България

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Тел.: +36 1 231 0493

Česká republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Danmark

Celltrion Healthcare Denmark ApS
Tlf.: +45 3535 2989
contact_dk@celltrionhc.com

Deutschland

Celltrion Healthcare Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)30 346494150
infoDE@celltrionhc.com

Eesti

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Lietuva

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Luxembourg/Luxemburg

Celltrion Healthcare Belgium BVBA
Tél/Tel: + 32 1528 7418
BEinfo@celltrionhc.com

Magyarország

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Malta

Mint Health Ltd
Tel: +356 2093 9800

Nederland

Celltrion Healthcare Netherlands B.V.
Tel: + 31 20 888 7300
NLinfo@celltrionhc.com

Norge

Celltrion Healthcare Norway AS
contact_no@celltrionhc.com

España

Kern Pharma, S.L.
Tel: +34 93 700 2525

Ελλάδα

BIANEE A.E.
Τηλ: +30 210 8009111

France

Celltrion Healthcare France SAS
Tél.: +33 (0)1 71 25 27 00

Hrvatska

Oktal Pharma d.o.o.
Tel: +385 1 6595 777

Ireland

Celltrion Healthcare Ireland Limited
Tel: +353 1 223 4026
enquiry_ie@celltrionhc.com

Ísland

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Sími: +36 1 231 0493
contact_fi@celltrionhc.com

Italia

Celltrion Healthcare Italy S.R.L.
Tel: +39 0247927040
celltrionhealthcare_italy@legalmail.it

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741741

Latvija

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Österreich

Astro-Pharma GmbH
Tel: +43 1 97 99 860

Polska

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel.: +36 1 231 0493

Portugal

CELLTRION PORTUGAL, UNIPessoal
LDA
Tel: +351 21 936 8542
contact_pt@celltrion.com

România

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Slovenija

OPH Oktal Pharma d.o.o.
Tel.: +386 1 519 29 22

Slovenská republika

Celltrion Healthcare Hungary Kft.
Tel: +36 1 231 0493

Suomi/Finland

Celltrion Healthcare Finland Oy.
Puh/Tel: +358 29 170 7755
contact_fi@celltrionhc.com

Sverige

Celltrion Sweden AB
Tel: +46 8 80 11 77
Contact_se@celltrionhc.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi <{KK.VVVV}>.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

Ohjeet valmisteen antoon

Hoitosi alussa terveydenhuollon ammattilainen auttaa sinua ensimmäisessä injektiossasi. Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Qoyvolma-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Qoyvolma-injektio pistetään. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itsellesi.

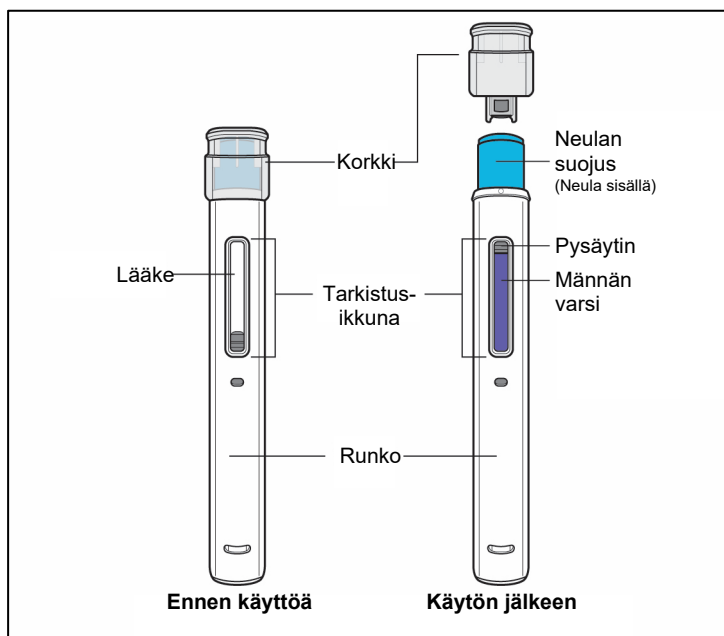
Tärkeitä tietoja

- Käytä esitäytettyä kynää **vain**, jos terveydenhuollon ammattilainen on opettanut sinulle oikean tavan valmistella ja pistää injektio. **Älä yritä antaa injektiota itse, ennen kuin lääkäri on opettanut sinulle, miten se tehdään.**
- **Älä käytä esitäytettyä kynää uudelleen.**
- **Älä** avaa suljettua lääkepakkausta ennen kuin olet valmis käyttämään esitäytettyä kynää.
- Poista korkki **vasta** juuri ennen injektion pistämistä.
- **Älä** sekoita Qoyvolma-valmistetta muihin injektionesteisiin.
- **Älä** käytä, jos esitäytetty kynä on murtunut tai vahingoittunut.
- **Älä** käytä lääkettä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt.
- **Älä** anna kenenkään muun käyttää esitäytettyä kynää.
- Esitäytettyä kynää ei voi käyttää uudelleen. Hävitä käytetty esitäytetty kynä välittömästi käytön jälkeen terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 14. Hävitä esitäytetty kynä**).

Esitäytetyn kynän säilyttäminen

- **Pidä esitäytetty kynä poissa lasten näkyviltä ja ulottuvilta.** Sisältää pieniä osia.
- Säilytä esitäytetty kynä jääkaapissa lämpötilassa 2 °C – 8 °C.
- **Ei saa jäätyä.**
- Yksittäisiä esitäytettyjä Qoyvolma-kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 25 °C) yhden enintään 31 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle.
- Kirjaa esitäytettyjen kynien jääkaapista ottamisen päivämäärä ulkokotelossa olevaan tilaan.
- Koska tahansa ennen huoneenlämmössä säilyttämisen päättymistä valmiste voidaan palauttaa jääkaappiin **kerran** ja säilyttää siellä alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivään asti.
- Säilytä lääke suljetussa lääkepakkauksessa. Herkkä valolle.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on jätetty suoraan auringonvaloon.
- **Älä** ravista esitäytettyjä Qoyvolma-kyniä. Voimakas ravistaminen voi vahingoittaa lääkettä.
- **Älä** käytä lääkettä, jos sitä on ravistettu.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle.
- Pidä esitäytetty kynä aina kuivana.

Qoyvolma-esitäytetyn kynän osat (ks. kuva A)



Kuva A

Injektion valmistelu

1. Kokoa injektiotarvikkeet.

- Valmistele puhdas, tasainen pinta, kuten pöytä tai pöytälevy hyvin valaistussa tilassa.
- Ota esitäytetyn kynän sisältävä lääkepakkaus jääkaapista.
- Varmista, että sinulla on seuraavat tarvikkeet (ks. **kuva B**):
 - esitäytetyn kynän sisältävä lääkepakkaus

Ei sisälly lääkepakkaukseen:

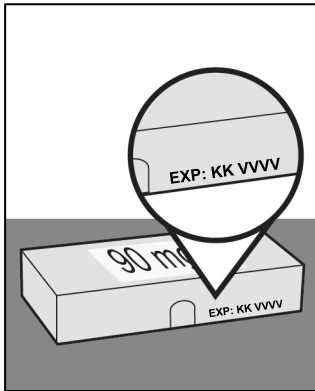
- pumpulipallo tai harso
- alkoholipyyhe
- laastari
- terävien esineiden keräyssäiliö.



Kuva B

2. Tarkista viimeinen käyttöpäivämäärä lääkepakkauksesta (ks. kuva C).

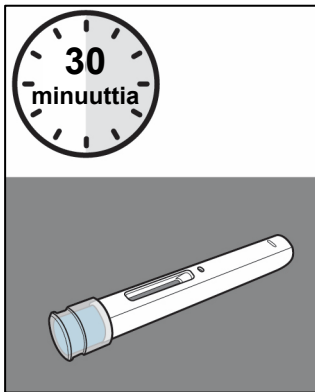
- Älä käytä, jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt. Jos viimeinen käyttöpäivä on mennyt, palauta koko pakkaus apteekkiin.



Kuva C

3. Odota 30 minuuttia.

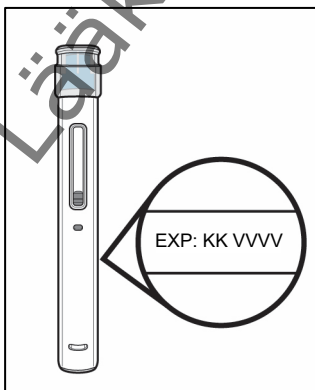
- Avaa lääkepakkaus ja ota esitäytetty kynä pakkauksesta.
- Anna esitetytyn kynän olla huoneenlämmössä (20 °C – 25 °C) noin 30 minuuttia, jotta se lämpenee (ks. **kuva D**).
 - Tämä tekee nesteestä sopivan lämpöistä injektioon (huoneenlämpöistä).
 - Älä** lämmitä esitetytyn kynää lämmönlähteillä, kuten kuumalla vedellä tai mikroaaltouunilla.



Kuva D

4. Tarkasta esitetytyn kynä.

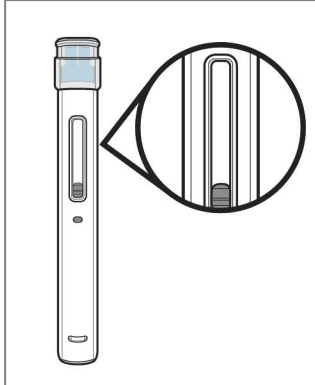
- Tarkastele esitetytyn kynää ja varmista, että siinä on oikea lääke (Qoyvolma) ja annos.
 - Jos annoksesi on 90 mg, saat yhden 90 mg:n esitetytyn kynän Qoyvolma-valmistetta.
- Tarkastele esitetytyn kynää ja varmista, ettei se ole murtunut tai vaurioitunut.
- Tarkista viimeinen käyttöpäivä esitetytyn kynän etiketistä (ks. **kuva E**).
 - Älä** ravista esitetytyn kynää.
 - Älä** käytä esitetytyn kynää, jos
 - se on pudonnut kovalle alustalle
 - se on murtunut tai vaurioitunut
 - viimeinen käyttöpäivä on mennyt.



Kuva E

5. Tarkasta lääke.

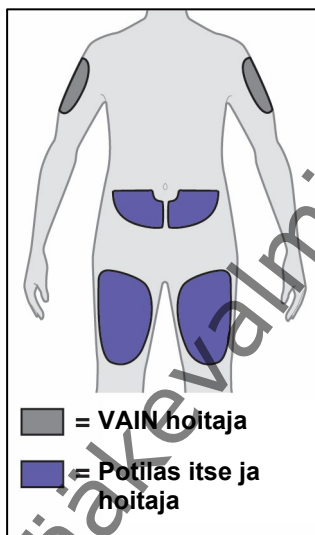
- a. Tarkastele lääketä ja varmista, että neste on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä tai vaaleankeltaista (ks. **kuva F**).
 - Älä käytä esitätettyä kynää, jos neste on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on suuria hiukkasia.
 - Nesteessä saattaa olla ilmakuplia. Tämä on normaalia.



Kuva F

6. Valitse injektio kohta (ks. kuva G).

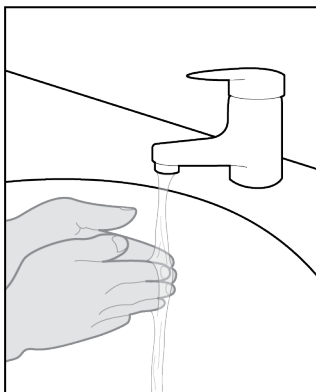
- a. Voit pistää injektion
 - yläreisien etupuolelle
 - alavatsaan lukuun ottamatta 5 cm:n aluetta navan ympärillä
 - olkavarren ulkosyrjään, jos olet hoitaja.
- Älä pistä injektiota luomiin, arpiin, mustelmiin tai alueille, joiden iho on arka, punoittava, kova tai halkeillut. Jos mahdollista, **älä** käytä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasin merkkejä.
- Älä pistä injektiota vaatteiden läpi.
- b. Valitse kullekin uudelle injektiole eri injektio kohta vähintään 2,5 cm:n päästä edelliseen injektioon käytetyltä alueelta.



Kuva G

7. Pese kätesi.

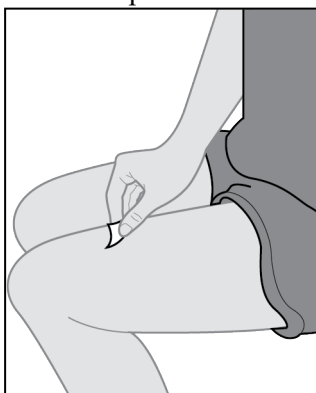
- a. Pese kätesi saippualla ja vedellä ja kuivaa ne huolellisesti (ks. **kuva H**).



Kuva H

8. Puhdista injektiokohta.

- a. Puhdista injektiokohta alkoholipyyhkeellä kiertoliikkeellä (ks. **kuva I**).
- b. Anna ihon kuivua ennen injektion pistämistä.
 - **Älä** puhalla tai kosketa injektiokohtaa uudestaan ennen injektion pistämistä.

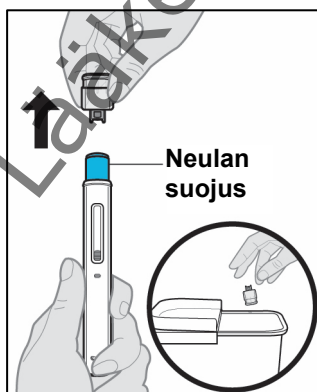


Kuva I

Injektion antaminen

9. Poista korkki.

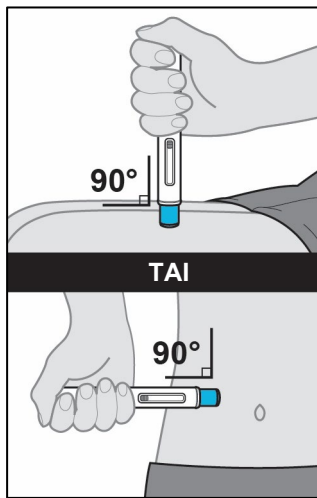
- a. Pidä esitäytettyä kynää toisessa kädessä pitämällä kiinni esitäytetyn kynän rungosta niin, että korkki on ylhäällä. Vedä korkki varovasti suoraan pois toisella kädellä (ks. **kuva J**).
 - **Älä** poista korkkia, ennen kuin olet valmis pistämään.
 - On normaalia nähdä muutaman nestepisaran tulevan ulos neulasta.
 - **Älä** koske neulaan tai neulan suojukseen. Se voi aiheuttaa neulanpistovamman, koska neula on neulan suojuksen sisällä.
 - **Pistä Qoovolma 5 minuutin sisällä korkin poistamisesta.**
 - **Älä** aseta korkkia takaisin esitäytettyyn kynään.
- b. Hävitä korkki välittömästi terävien esineiden keräyssäiliöön (ks. **vaihe 14** ja **kuva J**).



Kuva J

10. Aseta esitäytetty kynä injektiokohtaan.

- a. Pidä esitäytettyä kynää niin, että näet tarkistusikkunan.
- b. Älä nipistä tai venytä ihoa ja aseta esitäytetty kynä injektiokohtaan 90 asteen kulmassa (ks. **kuva K**).



Kuva K

11. Pistä injektio.

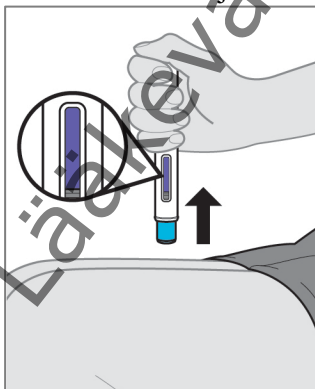
- a. Paina esitäytetty kynä **tiiviisti** ihoa vasten. Kun injektio alkaa, kuulet ensimmäisen naksahduksen ja vaaleanvioletti männän varsi alkaa täyttää tarkistusikkunan (ks. **kuva L**).
- b. Pitele esitäytettyä kynää **tiiviisti** ihoa vasten ja kuuntele, kunnes kuuluu toinen naksahdus (ks. **kuva L**).
- Älä muuta esitäytetyn kynän asentoa injektion alkamisen jälkeen.
- c. Kun kuulet toisen naksahduksen, pidä esitäytettyä kynää edelleen **tiiviisti** ihoa vasten ja **laske hitaasti viiteen**. Tämä varmistaa, että pistät koko annoksen.



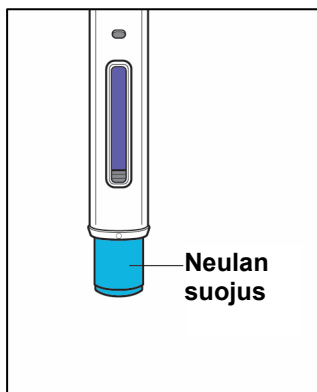
Kuva L

12. Poista esitäytetty kynä injektiokohdasta.

- Tarkasta esitäytetty kynä ja varmista, että vaaleanvioletti männän varsi ja harmaa pysäytin täyttävät tarkistusikkunan kokonaan.
 - Saatat nähdä harmaan pysäytimen tarkistusikkunassa. Tämä on normaalia.
 - Jos tarkistusikkuna ei ole muuttunut kokonaan vaaleanvioletiksi tai jos lääkettä tulee vielä, tämä tarkoittaa, ettei ole saanut täyttä annosta. Ota välittömästi yhteyttä terveydenhuoltoon.
- Poista esitäytetty kynä ihosta (ks. **kuva M**).
 - Kun poistat esitäytetyn kynän injektiokohdasta, neula peittyy automaattisesti (ks. **kuva N**). **Älä** pane korkkia takaisin kynään.
 - Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
 - Älä** hiero injektiokohtaa.



Kuva M



Kuva N

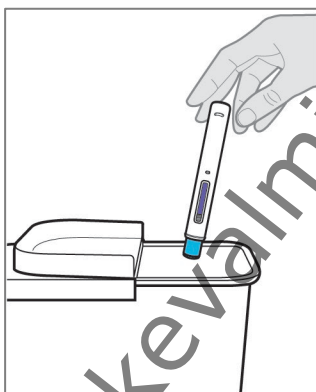
Injektion jälkeen

13. Hoida injektiokohta.

- a. Jos verenvuotoa esiintyy, hoida injektiokohta painamalla siihen kevyesti pumpulipalloa tai harsoa. Älä hiero. Laita injektiokohtaan laastari tarvittaessa.

14. Hävitä esitäytetty kynä.

- Älä pane korkkia esitäytettyyn kynään.
- a. Laita esitäytetty kynä terävien esineiden keräyssäiliöön lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan ohjeiden mukaan (ks. **kuva O**).
- b. Alkoholipyyhkeen ja pakkauksen voi hävittää kotitalousjätteen mukana.
- Älä heitä pois (hävitä) esitäytettyä kynää kotitalousjätteen mukana.
 - Jos sinulla ei ole terävien esineiden keräyssäiliötä, voit käyttää seuraavanlaista kotitaloussäiliötä:
 - valmistettu tukevasta muovista
 - voidaan sulkea tiukalla, pistonkestävällä kannella niin, ettei teräviä esineitä pääse ulos
 - on pystyasennossa ja vakaa käytön aikana
 - ei vuoda ja
 - on asianmukaisesti merkitty varoituksella vaarallisesta jätteestä säiliössä.



Kuva O