LIITE I

VALMISTEYHTEENVETO

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Ustekinumabi on monoklonaalinen ihmisen interleukiini (IL)-12/23 IgG1κ-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 10,4 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Liuos on kirkasta tai opaalinhohtoista, väritöntä tai hieman kellertävää. Liuoksen pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 280 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuisten Crohnin tauti

Wezenla 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

Wezenla 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.

4.2 Annostus ja antotapa

Wezenla-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, on tarkoitettu käytettäväksi Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkärien ohjauksessa ja seurannassa. Wezenla-infuusiokonsentraattia, liuosta varten, käytetään vain laskimoon annettavana induktioannoksena.

Annostus

Aikuiset

Crohnin tauti

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

Taulukko 1. Wezenla-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suositeltu annos[a]	Wezenla 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. Wezenla-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Wezenla-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)

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

Taulukko 2. Wezenla-aloitusannos laskimoon

Potilaan paino antoajankohtana	Suositeltu annos[a]	Wezenla 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. Wezenla-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Wezenla-injektionesteen, liuoksen, esitäytetty ruisku valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ustekinumabin turvallisuutta ja tehoa alle 40 kg:n painoisten pediatristen potilaiden Crohnin taudin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Wezenla 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 jäljitettävyyden 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).

Wezenla-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 Wezenla-hoidon aloittamista. Wezenla-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Wezenla-valmisteen antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Wezenla-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Wezenla-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 infektioon viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Wezenla-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 ustekinumabihoidon aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa ustekinumabihoidon 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 yliherkkyysreaktiot

Systeemiset

Vakavia yliherkkyysreaktioita, 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 yliherkkyysreaktio, asianmukainen hoito on aloitettava ja Wezenla-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 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 ustekinumabille altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Wezenla-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Wezenla-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. Wezenla-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Wezenla-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 ustekinumabille, 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.

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

Pitkäkestoinen Wezenla-hoito 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 ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Wezenla-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Wezenla-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 Wezenla allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoidon jälkeen eksfoliatiivista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erytroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliatiivisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seurantaa tarkkailla erytrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Wezenla-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.

Natriumsisältö

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

Polysorbaatti 80

Wezenla sisältää 10,4 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) 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 Wezenla-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, asetyylisalisyylihapon, 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 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 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabille 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. Wezenla-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 Wezenla-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Wezenla-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Wezenla-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 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 (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 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 (*herpes zoster*), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio
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 kudos	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiivinen 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

<u>Joidenkin haittavaikutusten kuvaus</u>

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 infektioita 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-melanoottista 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-melanoottisen 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-melanoottista 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-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanoottisen 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).

Yliherkkyys- 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 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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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.

Wezenla 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 sytokiinien 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 IL12- ja/tai IL23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiinejä, 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) -fenotyypiksi, 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 ja Crohnin tautiin.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa ja Crohnin taudissa 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.

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 ja turvallisuus

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.

Induktiotutkimuksissa 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, immuniteettia 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 immuniteettia 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 (ks. 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**	**Suositeltu ustekinumabi-annos** **N = 249**	**Lumelääke** **N = 209**	**Suositeltu 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. Wezenla-injektionesteen, liuoksen (injektiopullo) ja Wezenla-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* **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)

	Lumelääke* **N = 131†**	**90 mg ustekinumabia 8 viikon välein** **N = 128†**	**90 mg ustekinumabia 12 viikon välein** **N = 129†**
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 ≥ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen ≥ 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 induktioinfuusiohoidon 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 endoskopialla 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/striktuuroiden 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 %).

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen 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. Terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

Immunogeenisuus

Ustekinumabihoidon aikana saattaa kehittyä vasta-aineita ustekinumabille. Tällaiset vasta-aineet ovat useimmiten neutraloivia. Crohnin tautia sairastavilla potilailla ustekinumabivasta-aineiden muodostumisen myötä on havaittu ustekinumabin puhdistuman suurenemista. Tehon heikkenemistä ei ole havaittu. 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 hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (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 vaikea-asteisesti aktiivinen Crohnin tauti (määriteltiin lapsuusiän Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaaviksi 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 6 esitetään toissijaisten päätetapahtumien analyysit ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka.

Taulukko 6. 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 ≥ 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 pediatrisilla 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).

Terveyteen 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 mikrog/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 puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani oli 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 pediatrisia potilaita koskevia tutkimuksia.

Crohnin tautia 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 ± 20 %, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immuniteettia muuntavien lääkeaineiden samanaikainen käyttö ei vaikuttanut merkittävästi ustekinumabialtistukseen.

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 CNTO1275CRD1003 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 hyväksyttyjen 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 pediatrisilla 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 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 jyrsijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti
L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
L-metioniini
Polysorbaatti 80 (E 433)
Sakkaroosi
Natriumhydroksidi (happamuuden säätämiseen)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Pitoisuuteen 0,86–2,60 mg/ml laimentamisen jälkeen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 15–25 °C:ssa. Ei saa laittaa takaisin jääkaappiin.

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.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

26 ml liuosta 30 ml:n tyypin I lasia olevassa injektiopullossa, joka on suljettu elastomeeritulpalla.

Wezenla-pakkauksessa on yksi injektiopullo.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Wezenla-injektiopullon sisältämää liuosta ei saa ravistaa. Liuos on tarkistettava silmämääräisesti ennen sen antamista, ettei siinä ole hiukkasia tai värimuutoksia havaittavissa. Liuos on kirkasta tai opaalinhohtoista, 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 Wezenla-infuusiokonsentraatti, liuosta varten, aseptista tekniikkaa noudattaen.

1. Laske Wezenla-annos ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella (ks. kohta 4.2, taulukko 1). Yksi 26 ml:n Wezenla-injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia. Käytä vain kokonaisia Wezenla-injektiopulloja.
2. Vedä 250 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävästä infuusiopussista määrä, joka vastaa lisättävää Wezenla-tilavuutta, ja hävitä se (poista 26 ml natriumkloridia kutakin tarvittavaa Wezenla-injektiopulloa kohden: 2 injektiopullon yhteydessä poista 52 ml, 3 injektiopullon yhteydessä poista 78 ml, 4 injektiopullon yhteydessä poista 104 ml).
3. Vedä kustakin tarvittavasta injektiopullosta 26 ml Wezenla-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.
6. Käytä vain infuusiosettiä, jossa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
7. Yksi injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/004

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2024

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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos

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

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

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

WEZENLA 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 IgG1κ-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö (90 mg/1,0 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos

Injektioneste, liuos.

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Injektioneste, liuos.

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

Injektioneste, liuos.

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 280 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

Wezenla 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

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

Nivelpsoriaasi

Wezenla 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

Wezenla 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

Wezenla 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.

4.2 Annostus ja antotapa

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkärien ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Wezenla-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

Wezenla-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 Wezenla-annos esitetään seuraavissa taulukoissa 1 ja 2. Wezenla-injektio annetaan ihon alle viikoilla 0 ja 4, ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Taulukko 1. Pediatristen potilaiden psoriaasin hoitoon suositeltu Wezenla-annos

Paino lääkkeen antoajankohtana	Suositeltu annos
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Injektiotilavuus (ml) < 60 kg:n painoiselle potilaalle voidaan laskea seuraavalla laskukaavalla: paino (kg) x 0,0083 (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 pediatrisille potilaille on saatavana 45 mg:n injektiopullo.

Taulukko 2. Wezenla-injektiotilavuudet < 60 kg:n painoisille pediatrisille 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

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

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

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Wezenla-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. kohdat 5.1 ja 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.

Immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa ustekinumabihoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen ustekinumabihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai hoito voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Jos Crohnin taudin 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 Wezenla-annos annetaan laskimoon. Laskimoon annettavan hoidon annostus, ks. Wezenla 130 mg infuusiokonsentraatin, liuosta varten, valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Wezenla-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.

Immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden, 5-aminosalisyylihappoyhdisteiden (5-ASA), antibioottien ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa Wezenla-hoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen Wezenla-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 hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Wezenla 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 Wezenla-injektionesteen, jos lääkäri arvioi sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin tulee kuitenkin huolehtia potilaan asianmukaisesta seurannasta. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä on neuvottava pistämään määrätty Wezenla-injektionestemäärä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Tarkemmat ohjeet valmisteen käyttöön 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 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).

Wezenla-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 Wezenla-hoidon aloittamista. Wezenla-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Wezenla-valmisteen antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Wezenla-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Wezenla-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 infektioon viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Wezenla-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

ustekinumabihoidon aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa ustekinumabihoidon 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 yliherkkyysreaktiot

Systeemiset

Vakavia yliherkkyysreaktioita, 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 yliherkkyysreaktio, asianmukainen hoito on aloitettava ja Wezenla-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 ustekinumabille altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Wezenla-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Wezenla-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. Wezenla-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Wezenla-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 ustekinumabille, 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.

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

Pitkäkestoinen Wezenla-hoito 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 ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Wezenla-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Wezenla-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 Wezenla allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoidon jälkeen eksfoliatiivista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erytroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliatiivisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seurantaa tarkkailla erytrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Wezenla-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

Wezenla sisältää 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbaatti 80:tä (E 433) 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 Wezenla-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, asetyylisalisyylihapon, 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 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 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabille 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. Wezenla-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 Wezenla-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Wezenla-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Wezenla-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 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 (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 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 (*herpes zoster*), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
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 kudos	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiivinen 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

Joidenkin 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 infektioita 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-melanoottista 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-melanoottisen 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-melanoottista 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-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanoottisen 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).

Yliherkkyysreaktiot

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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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.

Wezenla 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 sytokiinien 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 IL12- ja/tai IL23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-ainevälitteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiinejä, 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) -fenotyypiksi, 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 ja Crohnin tautiin.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa ja Crohnin taudissa 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.

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 ja turvallisuus

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.

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 %)	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 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 %)	320 (92 %)[a]
PASI 75-vaste N (%)	197 (57 %)	141 (67 %)[b]	256 (74 %)[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 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 etanerseptiin.
[b] p = 0,012 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg etanerseptiin.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa PASI 75-vaste säilyi merkitsevästi paremmin, kun hoito oli jatkuvaa, 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 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 reumakyhmyjä (39 %),

spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (28 %), epäsymmetrinen periferaalinen 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 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-% ≥ 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]
≤ 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 rakennevaurio ilmaistiin 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 rakennevaurioiden etenemisnopeutta tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna, mikä mitattiin modifioitujen vdH-S-kokonaispisteiden (pisteiden keskiarvo ± keskihajonta oli lumeryhmässä 0,97 ± 3,85 verrattuna 45 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin 0,40 ± 2,11 (p < 0,05) ja 90 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin 0,39 ± 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 ≥ 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 (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 (ks. 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 (ks. 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	**Suositeltu ustekinumabiannos**	**Suositeltu 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 saaneessa ryhmässä 69,4 % ja puolet suositellusta annoksesta saaneessa 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 pediatrisella 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 (ks. 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 (ks. taulukko 8).

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

Pediatrisilla potilailla (6–11-vuotiailla) tehty psoriaasitutkimus (CADMUS Jr.)		
	Viikko 12	**Viikko 52**
	Suositeltu ustekinumabiannos	**Suositeltu 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 pediatristen 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.

Induktiotutkimuksissa 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, immuniteettia 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. Wezenla 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 immuniteettia 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 (ks. 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**	**Suositeltu ustekinumabi-annos** **N = 249**	**Lumelääke** **N = 209**	**Suositeltu 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 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 ≥ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen ≥ 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 induktioinfuusiohoidon 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 endoskopialla 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/striktuuroiden 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 %).

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen 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. Terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

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 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 hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (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 vaikea-asteisesti aktiivinen Crohnin tauti (määriteltiin lapsuusiän Crohnin taudin aktiivisuutta kuvaaviksi 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 11 esitetään toissijaisten päätetapahtumien analyysit ylläpitohoitoviikkoon 44 saakka.

Taulukko 11. 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 ≥ 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 pediatrisilla 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).

Terveyteen 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

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 puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani oli psoriaasia, nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia 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 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 toistetut 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 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 mikrog/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,61–0,76 mikrog/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 analyysissa, jossa käytettiin nivelpsoriaasipotilaista saatuja tietoja.

Antotiheyden muutokset

Crohnin tautia 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.

Erityisryhmät

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

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

Crohnin tautia 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 ± 20 %, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immuniteettia 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 verrannollinen.

Iältään 6–17-vuotiaiden pediatristen 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 pediatrisilla psoriaasipotilailla (CADMUS) seerumin ustekinumabipitoisuudet olivat yleensä pienemmät kuin aikuisilla.

Vakaan tilan pitoisuudet vähintään 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien pediatristen 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 CNTO1275CRD1003 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 hyväksyttyjen 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).

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 jyrsijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E 433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos

3 vuotta

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

3 vuotta

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

3 vuotta

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

Sen jälkeen, kun liuos on vedetty kertakäyttöiseen ruiskuun, käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 15–25 °C:ssa. Ei saa laittaa takaisin jääkaappiin.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitäisi käyttää heti. 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 tai esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Yksittäisiä esitäytettyjä ruiskuja tai injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos

0,5 ml liuosta 2 ml:n tyypin I lasia olevassa injektiopullossa, joka on suljettu elastomeeritulpalla.

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

0,5 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja neulansuojus. Ruiskussa on automaattinen turvamekanismi.

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

1 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja neulansuojus. Ruiskussa on automaattinen turvamekanismi.

Wezenla-pakkauksessa on yksi injektiopullo tai yksi esitäytetty ruisku.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Wezenla-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 opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita. Ennen antoa

Wezenla-injektionesteen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (noin puoli tuntia). Tarkat käyttöohjeet on kerrottu pakkausselosteessa.

Wezenla ei sisällä säilytysainetta. Siksi injektiopulloon ja ruiskuun käyttämättä jäävää lääkevalmistetta ei saa käyttää. Wezenla 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

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos

EU/1/24/1823/001

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/24/1823/002

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

EU/1/24/1823/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2024

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. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

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

WEZENLA 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 IgG1κ-vasta-aine, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasolulinjassa.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Tämä lääkevalmiste sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö (90 mg/1,0 ml).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos (ConfiPen).

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

Injektioneste, liuos (ConfiPen).

Kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä liuos. Liuoksen pH on noin 6,0 ja osmolaliteetti noin 280 mosm/kg.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Läiskäpsoriaasi

Wezenla 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).

Nivelpsoriaasi

Wezenla 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).

Crohnin tauti

Wezenla 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.

4.2 Annostus ja antotapa

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi sen käyttöaiheiden mukaisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneiden lääkärien ohjauksessa ja seurannassa.

Annostus

Läiskäpsoriaasi

Wezenla-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 2).

Nivelpsoriaasi

Wezenla-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

Wezenla-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten psoriaasin hoidossa ja alle 18 vuoden ikäisten lasten nivelpsoriaasin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön. Ks. esitäytettyjen ruiskujen valmisteyhteenvedon kohdasta 4.2 annostus ja antotapa vähintään 6-vuotiaille pediatrisille psoriaasipotilaille.

Crohnin tauti

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

Ensimmäinen ihon alle annettava 90 mg:n Wezenla-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. kohdat 5.1 ja 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.

Immuniteettia muuntavien lääkevalmisteiden ja/tai kortikosteroidien käyttöä voidaan jatkaa ustekinumabihoidon aikana. Jos potilas on saanut vasteen ustekinumabihoitoon, kortikosteroidiannosta voidaan pienentää tai hoito voidaan lopettaa normaalin hoitokäytännön mukaan.

Jos Crohnin taudin 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 pediatristen potilaiden Crohnin taudin hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatrisilla potilailla eikä sitä suositella käytettäväksi pediatrisille potilaille. Annostus ja antotapa vähintään 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville pediatrisille potilaille, ks. infuusiokonsentraatin, liuosta varten, ja esitäytetyn ruiskun valmisteyhteenvedon kohta 4.2.

<u>Antotapa</u>

Wezenla 45 mg ja 90 mg esitäytetyt 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 Wezenla-injektionesteen, jos lääkäri arvioi sen tarkoituksenmukaiseksi. Lääkärin tulee kuitenkin huolehtia potilaan asianmukaisesta seurannasta. Potilasta tai häntä hoitavaa henkilöä on neuvottava pistämään määrätty Wezenla-injektionestemäärä pakkausselosteen ohjeiden mukaisesti. Tarkemmat ohjeet valmisteen käyttöön 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 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).

Wezenla-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 Wezenla-hoidon aloittamista. Wezenla-hoitoa ei saa antaa, jos potilaalla on aktiivinen tuberkuloosi (ks. kohta 4.3). Latentin tuberkuloosi-infektion hoito on aloitettava ennen Wezenla-valmisteen antamista. Tuberkuloosihoidon antamista on harkittava ennen Wezenla-hoidon aloittamista, jos potilaalla on aiemmin ollut latentti tai aktiivinen tuberkuloosi, jonka riittävästä hoidosta ei voida varmistua. Wezenla-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 infektioon viittaavia merkkejä tai oireita. Jos potilaalle kehittyy vakava infektio, hänen tilaansa on seurattava tarkoin eikä Wezenla-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 ustekinumabihoidon aikana. Hoidossa on siksi noudatettava varovaisuutta harkittaessa ustekinumabihoidon 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 yliherkkyysreaktiot

Systeemiset

Vakavia yliherkkyysreaktioita, 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 yliherkkyysreaktio, asianmukainen hoito on aloitettava ja Wezenla-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 ustekinumabille altistuneilla psoriaasipotilailla on havaittu sydän- ja verisuonitapahtumia, mukaan lukien sydäninfarkteja ja aivohavereita. Sydän- ja verisuonitautien riskitekijät pitää tutkia säännöllisin väliajoin Wezenla-hoidon aikana.

Rokotukset

Eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden (esim. BCG-rokotteen (Bacillus Calmette-Guérin)) antamista Wezenla-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. Wezenla-hoito on keskeytettävä vähintään 15 viikon ajaksi viimeisen annoksen antamisen jälkeen ennen eläviä viruksia tai eläviä bakteereja sisältävien rokotteiden antamista, ja Wezenla-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 ustekinumabille, 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.

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

Pitkäkestoinen Wezenla-hoito 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 ustekinumabihoidon tehoon tai turvallisuuteen. Crohnin tautia ja haavaista paksusuolitulehdusta koskeneissa tutkimuksissa immunosuppressiivisten lääkkeiden tai kortikosteroidien samanaikainen käyttö ei näyttänyt vaikuttavan ustekinumabihoidon turvallisuuteen tai tehoon. Varovaisuutta on noudatettava, kun harkitaan muiden immunosuppressiivisten lääkkeiden ja Wezenla-hoidon samanaikaista käyttöä tai kun Wezenla-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 Wezenla allergian siedätyshoitoon.

Vakavat ihosairaudet

Psoriaasipotilailla on raportoitu ustekinumabihoidon jälkeen eksfoliatiivista dermatiittia (ks. kohta 4.8). Läiskäpsoriaasia sairastaville potilaille saattaa kehittyä osana sairauden luonnollista kulkua erytroderminen psoriaasi, jonka oireet eivät välttämättä ole kliinisesti erotettavissa eksfoliatiivisesta dermatiitista. Lääkärin pitää osana potilaan psoriaasin seurantaa tarkkailla erytrodermisen psoriaasin tai eksfoliatiivisen dermatiitin oireita. Jos oireita ilmaantuu, tarkoituksenmukainen hoito on aloitettava. Jos lääkkeestä aiheutuvaa reaktiota epäillään, Wezenla-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

Wezenla sisältää 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbaatti 80:tä (E 433) 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 Wezenla-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, asetyylisalisyylihapon, 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 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 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Prospektiivisesti kerätyt tiedot kohtalaisesta lukumäärästä ustekinumabille 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. Wezenla-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 Wezenla-hoidon lopettamisesta on tehtävä ottamalla huomioon imetyksen hyödyt lapselle ja Wezenla-hoidon hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Wezenla-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

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 (≥ 1/10), yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100), harvinainen (≥ 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 (*herpes zoster*), alahengitystieinfektiot, virusperäinen ylähengitystieinfektio, ulkosynnyttimien ja emättimen sieni-infektio

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys: haittavaikutus
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 kudos	Yleiset: kutina Melko harvinaiset: märkärakkulainen psoriaasi, ihon kesiminen, akne Harvinaiset: eksfoliatiivinen 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

Joidenkin 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 infektioita 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-melanoottista 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-melanoottisen 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-melanoottista 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-melanoottista ihosyöpää lukuun ottamatta, olivat eturauhassyöpä, melanooma, kolorektaalisyöpä ja rintasyöpä. Ei-melanoottisen 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).

Yliherkkyysreaktiot

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-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia 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.

Wezenla 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 sytokiinien 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 IL12- ja/tai IL23-reseptoria ilmentävien solujen komplementti- tai vasta-aineväliteistä sytotoksisuutta. IL-12 ja IL-23 ovat heterodimeerisiä sytokiinejä, 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) -fenotyypiksi, 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 ja Crohnin tautiin.

Sitoutumalla IL-12:n ja IL-23:n yhteiseen p40-alayksikköön ustekinumabi voi saada aikaan kliiniset vaikutukset psoriaasissa, nivelpsoriaasissa ja Crohnin taudissa 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.

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 ja turvallisuus

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.

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 %)

	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 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 etanerseptiin.
[b] p = 0,012 verrattaessa ustekinumabiannosta 45 mg etanerseptiin.

Psoriasis Study 1 -tutkimuksessa PASI 75-vaste säilyi merkitsevästi paremmin, kun hoito oli jatkuvaa, 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 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 reumakyhmyjä (39 %), spondyliitti, johon liittyi perifeerinen artriitti (28 %), epäsymmetrinen periferaalinen 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 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**
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-% ≥ 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]
≤ 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 rakennevaurio ilmaistiin 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 rakennevaurioiden etenemisnopeutta tilastollisesti merkitsevästi lumehoitoon verrattuna, mikä mitattiin modifioitujen vdH-S-kokonaispisteiden (pisteiden keskiarvo ± keskihajonta oli lumeryhmässä 0,97 ± 3,85 verrattuna 45 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin 0,40 ± 2,11 ($p < 0,05$) ja 90 mg:n annoksia käyttäneiden lukuihin 0,39 ± 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 ≥ 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. Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatrisilla psoriaasipotilailla eikä sitä suositella pediatristen potilaiden käyttöön.

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.

Induktiotutkimuksissa 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, immuniteettia 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. Wezenla 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 immuniteettia 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 (ks. taulukko 5). 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 5. Kliinisen vasteen ja remission induktio tutkimuksissa UNITI-1 ja UNITI 2

	UNITI-1*		**UNITI-2****	
	Lumelääke **N = 247**	**Suositeltu ustekinumabi-annos** **N = 249**	**Lumelääke** **N = 209**	**Suositeltu 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* **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 ≥ 220 pistettä ja CDAI-pisteiden suureneminen ≥ 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 induktioinfuusiohoidon 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 endoskopialla 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/striktuuroiden 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 %).

Terveyteen liittyvä elämänlaatu

Terveyteen 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. Terveyteen liittyvän elämänlaadun paraneminen säilyi jatkotutkimuksessa yleensä viikkoon 252 saakka.

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 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 hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa

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

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 puoliintumisajan ($t_{1/2}$) mediaani oli psoriaasia, nivelpsoriaasia tai Crohnin tautia 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 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 toistetut 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 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 mikrog/ml (90 mg ustekinumabia 8 viikon välein) ja 0,61–0,76 mikrog/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 analyysissa, jossa käytettiin nivelpsoriaasipotilaista saatuja tietoja.

Antotiheyden muutokset

Crohnin tautia 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.

Erityisryhmät

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

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

Crohnin tautia 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 ± 20 %, joten nämä korreloivat tekijät eivät edellytä annoksen muuttamista. Immuniteettia 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 verrannollinen.

Esitäytettyä kynää ei ole tutkittu pediatrisilla 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 CNTO1275CRD1003 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 hyväksyttyjen 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).

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 jyrsijöiden IL-12/23 p40-proteiinin kanssa.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Polysorbaatti 80 (E 433)
Sakkaroosi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

6.3 Kestoaika

<u>WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä</u>

3 vuotta

<u>WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä</u>

3 vuotta

Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan säilyttää alkuperäispakkauksessa huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 30 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla kartonkikoteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä esitäytettyä kynää ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä esitäytettyä kynää ei käytetä 30 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 jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Yksittäisiä esitäytettyjä kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä (enintään 30 °C) (ks. kohta 6.3).

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

0,5 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja joka on kynässä.

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

1 ml liuosta 1 ml:n tyypin I lasia olevassa esitäytetyssä ruiskussa, jossa on kiinteä ruostumatonta terästä oleva neula ja joka on kynässä.

Wezenla-pakkauksessa on yksi esitäytetty kynä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Wezenla-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 opaalinhohtoinen, väritön tai vaaleankeltainen. Lääkevalmistetta ei saa käyttää, jos liuos on värjäytynyttä tai sameaa tai siinä on havaittavissa vierasaineita. Ennen antoa Wezenla-injektionesteen annetaan lämmetä huoneenlämpöiseksi (noin puoli tuntia). Tarkat käyttöohjeet on kerrottu pakkausselosteessa.

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/24/1823/005

WEZENLA 90 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

EU/1/24/1823/006

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20. kesäkuuta 2024

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

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 VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Immunex Rhode Island Corporation
40 Technology Way
West Greenwich
Rhode Island, 02817
Yhdysvallat

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

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 määritelty 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).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLON KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa.

3. LUETTELO APUAINEISTA

EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80 (E 433), sakkaroosi, natriumhydroksidi (happamuuden säätämiseen), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
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. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

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 ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 130 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten
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 KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos
ustekinumabi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
1 injektiopullo

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. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

WEZENLA 45 mg injektiopullo

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 ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 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 KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 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

Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
1 esitäytetty ruisku

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. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

WEZENLA 45 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 45 mg injektioneste
ustekinumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amgen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 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 KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 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

Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
1 esitäytetty ruisku

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. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

WEZENLA 90 mg ruisku

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 90 mg injektioneste
ustekinumabi

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Amgen

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

5. MUUTA

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

ESITÄYTETYN RUISKUN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 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 KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 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

Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
1 esitäytetty kynä (ConfiPen)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

WEZENLA 45 mg kynä

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 ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 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 KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

WEZENLA 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

Sakkaroosi, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), injektionesteisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
1 esitäytetty kynä (ConfiPen)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

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

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

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.
Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/24/1823/006

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

WEZENLA 90 mg kynä

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 ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

WEZENLA 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

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

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

1. Mitä Wezenla on ja mihin sitä käytetään

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

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

Mihin Wezenla-valmistetta käytetään
Wezenla-valmistetta käytetään aikuisille ja vähintään 40 kg:n painoisille lapsille keskivaikean tai vaikean Crohnin taudin hoitoon.

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 Wezenla-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

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

Älä käytä Wezenla-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 apteekkihenkilökunnan puoleen, ennen kuin käytät Wezenla-hoitoa.

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

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia
Wezenla voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Wezenla-valmistetta. Katso ”Vakavat haittavaikutukset” kohdasta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Wezenla-valmistetta, kerro lääkärille:
- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio Wezenla-valmisteelle.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** – sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Wezenla, 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 Wezenlan 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 Wezenla-valmiste näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Wezenla-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
Wezenla-valmistetta ei suositella alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Wezenla
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 Wezenla-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Wezenla-valmistetta raskauden aikana, kerro Wezenla-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Wezenla-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.
- Wezenla-valmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Wezenla-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Wezenla-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Wezenla-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Wezenla-annoksen jälkeen.
- Wezenla pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Wezenla-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 Wezenla-valmisteen käytöstä, sillä Wezenlaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Wezenlalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Wezenla sisältää natriumia
Wezenla sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”. Wezenla laimennetaan kuitenkin natriumia sisältävään liuokseen ennen kuin se annetaan sinulle. Keskustele siis lääkärin kanssa, jos noudatat natriumrajoitusta ruokavaliossasi.

Wezenla sisältää polysorbaatti 80:tä
Wezenla sisältää 10,4 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,40 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Wezenla-valmistetta annetaan

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi Crohnin taudin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa.

Lääkäri antaa Wezenla 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 Wezenla-valmistetta annetaan
Lääkäri päättää, miten paljon Wezenla-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 Wezenlaa 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 Wezenlaa injektiona ihon alle (subkutaanisena injektiona) 8 viikon kuluttua ja sen jälkeen aina 12 viikon välein.

Miten Wezenla annetaan

- Lääkäri antaa ensimmäisen Crohnin taudin hoitoon annettavan Wezenla-annoksen tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio).

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä Wezenla-hoidosta.

Jos unohdat ottaa Wezenla-valmistetta

Jos unohdat sovitun hoitokäynnin tai sinulle tulee este, jonka vuoksi et pääse hoitokäynnille, ota yhteys lääkäriin ja varaa uusi aika.

Jos lopetat Wezenla-valmisteen käytön

Wezenla-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, ensimmäinen Wezenla-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 Wezenla-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).

Wezenla 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 Wezenla-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 Wezenla-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, erytrodermisen 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 tietyntyyppisen psoriaasin (erytrodermisen 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. Wezenla-valmisteen säilyttäminen

- Wezenla 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.
- Älä ravista Wezenla-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 jäätynyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti
- jos sinetti on rikki.

Wezenla on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Laimennettu infuusioliuos tai injektiopulloon käyttämättä jäävä valmiste tulee hävittää paikallisten vaatimusten mukaisesti.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Wezenla sisältää
- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia 26 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat EDTA-dinatriumsuoladihydraatti, L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, L-metioniini, polysorbaatti 80 (E 433), sakkaroosi, natriumhydroksidi (happamuuden säätämiseen) ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Wezenla on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä 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 ja valmistaja
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Myyntiluvan haltija
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Valmistaja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel:+49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys:

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

Laimentamisohjeet:

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

1. Laske Wezenla-annos ja tarvittavien injektiopullojen lukumäärä potilaan painon perusteella (ks. kohta 3, taulukko 1, taulukko 2). Yksi 26 ml:n Wezenla-injektiopullo sisältää 130 mg ustekinumabia.
2. Vedä 250 millilitraa 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridiliuosta sisältävästä infuusiopussista määrä, joka vastaa lisättävää Wezenla-tilavuutta, ja hävitä se (poista 26 ml natriumkloridia kutakin tarvittavaa Wezenla-injektiopulloa kohden: 2 injektiopullon yhteydessä poista 52 ml, 3 injektiopullon yhteydessä poista 78 ml, 4 injektiopullon yhteydessä poista 104 ml).
3. Vedä kustakin tarvittavasta injektiopullosta 26 ml Wezenla-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.
6. Käytä vain infuusiosettiä, jossa on letkunsisäinen, steriili, pyrogeeniton, vähän proteiineja sitova suodatin (huokoskoko 0,2 mikrometriä).
7. Yksi injektiopullo on vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Säilytys

Laimennettua infuusioliuosta voidaan tarvittaessa säilyttää huoneenlämmössä.
Pitoisuuteen 0,86–2,60 mg/ml laimentamisen jälkeen käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 15–25 °C:ssa. Ei saa laittaa takaisin jääkaappiin. Ei saa jäätyä.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos
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 Wezenla-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 Wezenla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä
3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Wezenla on ja mihin sitä käytetään

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

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

Mihin Wezenla-valmistetta käytetään
Wezenla-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.

Läiskäpsoriaasi
Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Wezenla lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Wezenla-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.

Wezenla-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 Wezenla-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 Wezenla-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä

Älä käytä Wezenla-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 apteekkihenkilökunnan puoleen, ennen kuin käytät Wezenla-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Wezenla-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 Wezenla-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia
Wezenla voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Wezenla-valmistetta. Katso ”Vakavat haittavaikutukset” kohdasta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Wezenla-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio Wezenla-valmisteelle.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** – sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Wezenla, 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 Wezenlan 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 Wezenla-valmiste näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Wezenla-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
Wezenla-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville lapsille, alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille nivelpsoriaasia sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Wezenla
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 Wezenla-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Wezenla-valmistetta raskauden aikana, kerro Wezenla-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Wezenla-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.
- Wezenla-valmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Wezenla-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Wezenla-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Wezenla-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Wezenla-annoksen jälkeen.
- Wezenla pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Wezenla-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 Wezenla-valmisteen käytöstä, sillä Wezenlaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Wezenlalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Wezenla sisältää polysorbaatti 80:tä
Wezenla sisältää 0,02 mg polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Wezenla-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 Wezenla-injektionestettä pistetään
Lääkäri päättää, miten paljon Wezenla-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset
Psoriaasi ja nivelpsoriaasi
- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Wezenla-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
- Lääkäri antaa ensimmäisen Wezenla-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Wezenla-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 Wezenlaa 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret
Psoriaasi
- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen sekä injektiona annettavan Wezenla-tilavuuden, jotta saat oikean annoksen. Sinulle sopiva annos määräytyy sen mukaan, minkä verran painat kunkin annoksen antoajankohtana.
- Jos painat alle 60 kg, suositeltu Wezenla-annos on 0,75 mg/painokg.
- Jos painat 60–100 kg, suositeltu Wezenla-annos on 45 mg.
- Jos painat yli 100 kg, suositeltu Wezenla-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 Wezenla-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Wezenla-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 Wezenlaa 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Wezenla annetaan

- Wezenla annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Wezenla-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Wezenla-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Wezenla-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Wezenla-injektio pistetään kohdasta ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Wezenla-injektionestettä kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Wezenla-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Wezenla-pistoksen
Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Wezenla-injektionesteen käytön
Wezenla-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 Wezenla-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).

Wezenla 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 Wezenla-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 Wezenla-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, erytrodermisen 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 tietyntyyppisen psoriaasin (erytrodermisen 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. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä Wezenla-injektiopulloja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 30 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa muistiin päivämäärä, jolloin injektiopullo otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla kartonkikoteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä injektiopulloa ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä injektiopulloa ei käytetä 30 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä injektiopullo.
- Sen jälkeen, kun liuos on vedetty kertakäyttöiseen ruiskuun, käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu 24 tuntia 15–25 °C:ssa. Ei saa laittaa takaisin jääkaappiin. Mikrobiologiselta kannalta valmiste pitäisi käyttää heti. Jos valmistetta ei käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.
- Älä ravista Wezenla-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 jäätynyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti
- jos sinetti on rikki.

Wezenla on tarkoitettu yhtä käyttökertaa varten. Injektiopulloon tai 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 Wezenla sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi injektiopullo sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Wezenla on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä injektioneste (liuos). Valmiste on pakattu ulkopakkaukseen, jossa on yhden kerta-annoksen sisältävä 2 ml:n lasinen injektiopullo. Yksi injektiopullo sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Myyntiluvan haltija
Amgen Technology (Ireland) UC
Pottery Road
Dun Laoghaire
Co Dublin
Irlanti

Valmistaja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel:+49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

Käyttöohjeet

Lääkäri tai hoitaja auttaa sinua pistämään ensimmäisen injektion hoidon alussa. Lääkäri saattaa kuitenkin yhdessä kanssasi päättää, että voit pistää Wezenla-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten pistät Wezenla-injektion. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

- Älä sekoita Wezenla-injektionestettä muihin injektionesteisiin.
- Älä ravista Wezenla-injektiopulloa, koska voimakas ravistaminen voi pilata lääkkeen. Älä käytä lääkettä, jos sitä on ravistettu voimakkaasti.

1. Tarkista injektiopullojen määrä ja valmistele antovälineet:

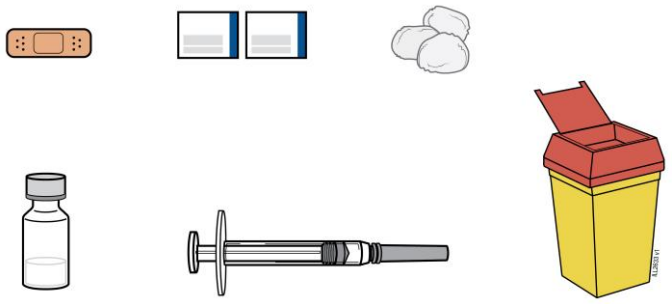
Ota injektiopullo(t) jääkaapista ja anna injektiopullon lämmetä noin puolen tunnin ajan. Näin liuoksen lämpötila (huoneenlämpö) tuntuu miellyttävämmältä pistämisen yhteydessä.

Varmista, että

- injektiopullojen määrä ja vahvuus on oikea
  - jos annoksesi on 45 mg tai vähemmän, käytät yhden 45 mg:n Wezenla-injektiopullon
  - jos annoksesi on 90 mg, käytät kaksi 45 mg:n Wezenla-injektiopulloa ja sinun on pistettävä kaksi injektiota. Valitse kaksi eri pistoskohtaa (esim. pistä yksi injektio oikeaan ja toinen vasempaan reiteen) ja pistä injektiot peräkkäin. Käytä toiseen pistokseen uutta neulaa ja ruiskua.
- injektiopullo sisältää oikeaa lääkettä
- viimeistä käyttöpäivämäärää ei ole ohitettu
- injektiopullo ei ole vahingoittunut eikä sinetti ole murtunut
- injektiopullossa oleva liuos on kirkasta tai opaalinhohtoista ja väritöntä tai hieman kellertävää
- liuos ei ole värjääntynyt tai sameaa eikä sisällä vierasainehiukkasia
- liuos ei ole jäätynyt.

Alle 60 kg:n painoiset lapsuusiän psoriaasia sairastavat lapset tarvitsevat pienemmän annoksen kuin 45 mg. Varmista, että tiedät oikean injektiopullosta otettavan määrän (tilavuuden) ja antoon tarvittavan ruiskutyypin. Jos et tiedä otettavaa määrää tai tarvittavaa ruiskutyyppiä, pyydä lisätietoja terveydenhuoltohenkilöstöltä.

Ota kaikki tarvitsemasi antovälineet esille ja aseta ne puhtaalle alustalle. Tarvitsemasi antovälineet ovat ruisku, neula, antiseptiset pyyhkeet, pumpulituppo tai sideharsotaitos, ja käytetyille neuloille tarkoitettu keräysastia (ks. kuva 1).

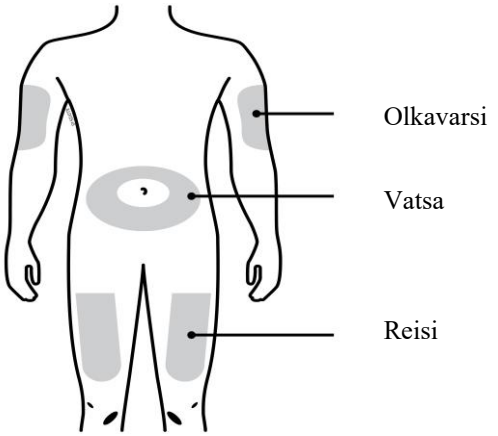


Kuva 1

2. Valitse pistoskohta ja valmistele se pistosta varten:

Valitse pistoskohta (ks. kuva 2)

- Wezenla annetaan pistoksena ihon alle.
- Sopivia pistokohtia ovat reiden yläosa ja vatsanseutu, kuitenkin vähintään 5 cm:n etäisyydellä navasta.
- Jos mahdollista, vältä alueita, joilla on merkkejä psoriaasista.
- Jos joku auttaa sinua pistämisessä, hän voi valita pistoskohdaksi myös olkavarren.



Suositellut pistoskohdat on merkitty harmaalla.

Kuva 2

Valmistele pistoskohta

- Pese kätesi huolellisesti saippualla ja lämpimällä vedellä.
- Pyyhi pistoskohdan iho antiseptisella pyyhkeellä.
- Älä koske tähän alueeseen ennen pistämistä.

3. Valmistele annos:

- Poista injektiopullon korkki (ks. kuva 3).

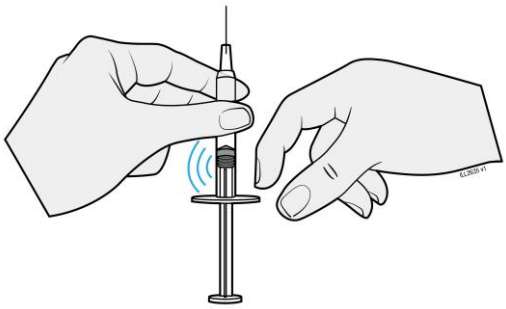
Kuva 3

- Älä poista tulppaa.
- Pyyhi tulppa antiseptisellä pyyhkeellä.
- Aseta injektiopullo tasaiselle alustalle.
- Ota ruisku ja poista neulansuojus.
- Älä koske neulaan äläkä anna neulan koskettaa mihinkään.
- Paina neula tulpan läpi.
- Käännä injektiopullo ja ruisku ylösalaisin.
- Vedä ruiskun mäntää ulospäin täyttääksesi ruiskun lääkärin määräämällä määrällä liuosta.

- On tärkeää, että neula on koko ajan liuoksessa. Näin voidaan estää ilmakuplien muodostuminen ruiskuun (ks. kuva 4).

Kuva 4

- Poista neula injektiopullosta.
- Pidä ruiskua neula ylöspäin nähdäksesi, onko ruiskussa ilmakuplia.
- Jos ruiskussa on ilmakuplia, naputtele sen kylkeä varovasti saadaksesi ilmakuplat nousemaan ruiskun yläosaan (ks. kuva 5).



Kuva 5

- Paina sitten mäntää sisäänpäin, kunnes kaikki ilma (mutta ei yhtään liuosta) on poistunut ruiskusta.
- Pidä ruisku kädessäsi äläkä anna neulan koskettaa mihinkään.

4. Pistä annos:

- Purista puhdistettu ihoalue varovasti poimulle peukalosi ja etusormen väliin. Älä purista sitä voimakkaasti.
- Paina neula poimulle puristettuun ihoon 45 asteen kulmassa.
- Paina mäntä peukalollasi kokonaan sisään, jotta saat kaiken liuoksen pistetyksi. Paina mäntää hitaasti ja tasaisesti pitäen samalla ihoa poimulle puristettuna.
- Kun mäntä on painettu kokonaan sisään, vedä neula ulos ihosta ja vapauta ihopoimu.

5. Pistoksen jälkeen:

- Paina antiseptistä pyyhettä pistoskohdan päällä muutaman sekunnin ajan pistoksen jälkeen.
- Pistoskohdasta voi vuotaa muutama pisara verta tai nestettä. Tämä on normaalia.
- Voit painaa pistoskohtaa pumpulitupolla tai sideharsotaitoksella 10 sekunnin ajan.
- Älä hankaa pistoskohdan ihoa. Voit tarvittaessa laittaa pistoskohtaan pienen laastarin.

6. Hävittäminen:

- Käytetyt ruiskut ja neulat laitetaan neulanpiston kestävään, terävälle jätteelle tarkoitettuun keräysastiaan. Huolehdi omasta ja muiden turvallisuudesta äläkä koskaan käytä neuloja tai ruiskuja uudelleen. Hävitä keräysastia paikallisten vaatimusten mukaisesti.
- Tyhjät injektiopullot, antiseptiset pyyhkeet ja muut tarvikkeet voidaan hävittää talousjätteiden mukana.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku
WEZENLA 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 Wezenla-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 Wezenla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä
3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Wezenla on ja mihin sitä käytetään

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

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

Mihin Wezenla-valmistetta käytetään
Wezenla-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.

Läiskäpsoriaasi
Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Wezenla lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Wezenla-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.

Wezenla-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 Wezenla-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 Wezenla-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä

Älä käytä Wezenla-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 apteekkihenkilökunnan puoleen, ennen kuin käytät Wezenla-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Wezenla-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 Wezenla-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia
Wezenla voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Wezenla-valmistetta. Katso ”Vakavat haittavaikutukset” kohdasta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Wezenla-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio Wezenla-valmisteelle.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** – sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Wezenla, 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 Wezenlan 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 Wezenla-valmiste näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Wezenla-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
Wezenla-valmistetta ei suositella alle 6-vuotiaille psoriaasia sairastaville lapsille, alle 40 kg:n painoisille Crohnin tautia sairastaville lapsille eikä alle 18-vuotiaille nivelpsoriaasia sairastaville lapsille, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Wezenla
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 Wezenla-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Wezenla-valmistetta raskauden aikana, kerro Wezenla-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Wezenla-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.
- Wezenla-valmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Wezenla-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Wezenla-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Wezenla-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Wezenla-annoksen jälkeen.
- Wezenla pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Wezenla-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 Wezenla-valmisteen käytöstä, sillä Wezenlaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Wezenlalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Wezenla sisältää polysorbaatti 80:tä
Wezenla sisältää 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Wezenla-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 Wezenla-injektionestettä pistetään
Lääkäri päättää, miten paljon Wezenla-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset
Psoriaasi ja nivelpsoriaasi
- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Wezenla-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
- Lääkäri antaa ensimmäisen Wezenla-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Wezenla-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 Wezenlaa 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Vähintään 6-vuotiaat lapset ja nuoret
Psoriaasi
- Lääkäri laskee sinulle sopivan annoksen sekä injektiona annettavan Wezenla-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 injektiopulloja.
- Jos painat alle 60 kg, suositeltu Wezenla-annos on 0,75 mg/painokg.
- Jos painat 60–100 kg, suositeltu Wezenla-annos on 45 mg.
- Jos painat yli 100 kg, suositeltu Wezenla-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 Wezenla-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Wezenla-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 Wezenlaa 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Wezenla annetaan
- Wezenla annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Wezenla-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Wezenla-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Wezenla-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Wezenla-injektio pistetään kohdasta ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Wezenla-injektionestettä kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Wezenla-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Wezenla-pistoksen
Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Wezenla-injektionesteen käytön
Wezenla-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 Wezenla-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).

Wezenla 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 Wezenla-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 Wezenla-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, erytrodermisen 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 tietyntyyppisen psoriaasin (erytrodermisen 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. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitäytetty ruisku ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä Wezenla esitäytettyjä ruiskuja voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 30 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty ruisku otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla kartonkikoteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä ruiskua ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä ruiskua ei käytetä 30 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä ruisku.
- Älä ravista esitäytettyä Wezenla-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 jäätynyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Wezenla 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 Wezenla sisältää

- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitäytetty ruisku sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä tai 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Wezenla on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä injektioneste (liuos). 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 tai 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Myyntiluvan haltija
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Valmistaja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel:+49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

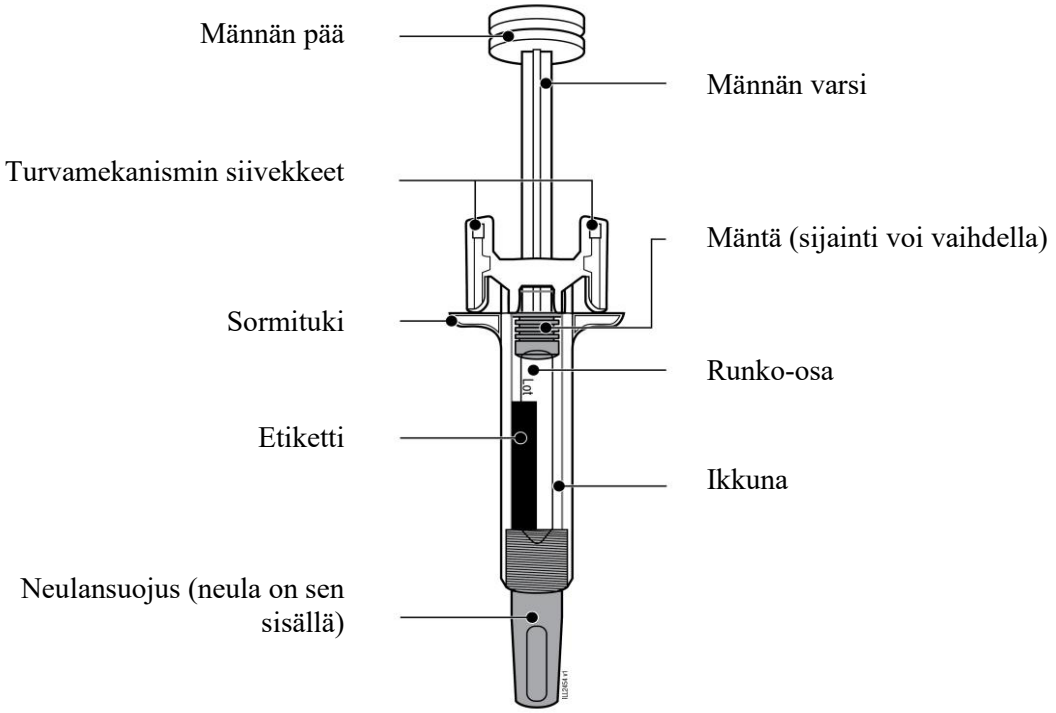
Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla https://www.ema.europa.eu.

KÄYTTÖOHJEET

Tässä käyttöohjeessa kerrotaan, miten pistät Wezenla-injektionestettä käyttäen esitäytettyä ruiskua.

Esitäytetyllä ruiskulla pistetään Wezenla-injektionestettä ihon alle. Lisätietoja lääkevalmisteesta on pakkausselosteessa.

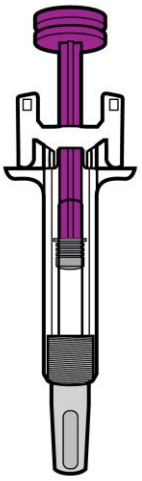
Esitäytetyn ruiskun osat



1. Huomioi seuraavat tärkeät tiedot, ennen kuin pistät Wezenla-injektionestettä

Annos:

- Wezenlan annos voi olla joko 45 mg/0,5 ml tai 90 mg/1,0 ml. Tarkista lääkemääräyksestä, että annos on oikea.
- Esitäytetty ruisku on erinäköinen ja esitäytetyssä ruiskussa oleva valmisteen määrä on eri annoksen mukaan.
- Kun annos on 45 mg/0,5 ml, valmistetta on vähemmän kuin silloin, kun annos on 90 mg/1,0 ml. Tarkista alla olevista kuvista, miltä sinulle määrätty annos näyttää esitäytetyssä ruiskussa.



45 mg/0,5 ml

90 mg/1,0 ml

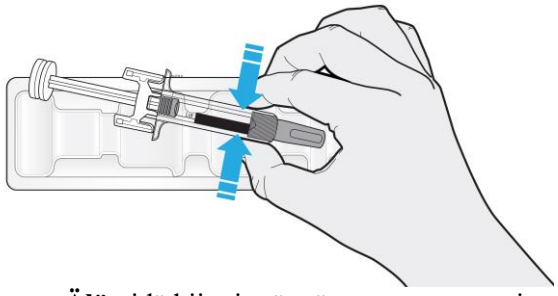
Esitäytetyn Wezenla-ruiskun käyttö:

- On tärkeää, ettet yritä pistää annosta itse, ellet ole saanut siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.
- 12 vuotta täyttäneitä ja vähintään 60 kg painavia psoriaasipotilaita suositellaan käyttämään Wezenla-valmistetta vanhemman tai muun hoitajan valvonnassa tai että vanhempi tai muu hoitaja pistää annoksen heille.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos pakkaus on vaurioitunut tai pakkauksen sinetti on rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- **Älä** ravista esitäytettyä ruiskua.
- **Älä** poista neulansuojusta esitäytetystä ruiskusta, ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on päässyt jäätymään.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn ruiskun osa on saattanut mennä rikki, vaikka vaurio ei olisikaan näkyvä. Mikäli mahdollista, käytä uutta esitäytettyä ruiskua ja ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

Tärkeää: pidä esitäytetty ruisku ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

2. Valmistelut Wezenla-pistosta varten

2a. Tartu esitäytettyyn ruiskuun runko-osan kohdalta ja nosta ruisku pois pakkauksesta.



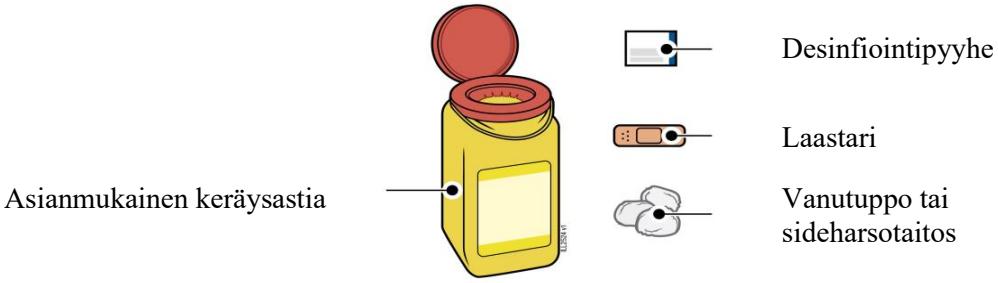
- **Älä** pidä kiinni männän varresta, sormituesta tai neulansuojuksesta.
- **Älä** pidä kiinni turvamekanismin siivekkeistä.
- Ota esiin tarvitsemasi määrä esitäytettyjä ruiskuja.
- Laita käyttämättömät esitäytetyt ruiskut takaisin jääkaappiin.

2b. Odota 30 minuuttia ja anna esitäytetyn ruiskun lämmetä huoneenlämpöiseksi.

ODOTA
30
minuuttia

- Anna esitäytetyn ruiskun lämmetä itsekseen.
- **Älä** käytä lämmittämiseen kuumaa vettä, mikroaaltouunia tai suoraa auringonvaloa.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä ruiskua.
- Pistos on miellyttävämpi, jos esitäytetty ruisku on huoneenlämpöinen.

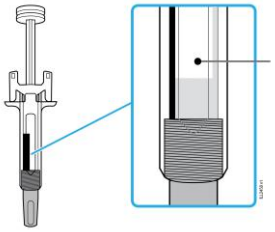
2c. Ota esille kaikki pistämistä varten tarvitsemasi välineet puhtaalle, hyvin valaistulle alustalle.



- Esitäytetty Wezenla-ruisku (huoneenlämpöinen)
- Asianmukainen keräysastia
- Desinfiointipyyhe
- Laastari
- Vanutuppo tai sideharsotaitos

3. Valmistelut pistoksen antamista varten

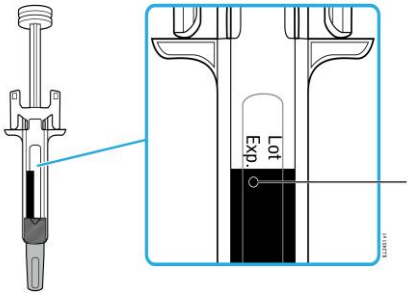
3a. Tarkasta lääke. Liuoksen pitää olla kirkasta tai opaalinhohtoista ja väritöntä tai hieman kellertävää.



Lääke

- Esitäytetyssä ruiskussa voi olla ilmakuplia. Se on normaalia.
- **Älä** käytä lääkettä, jos se on jäätynyt, sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on vieraita hiukkasia.

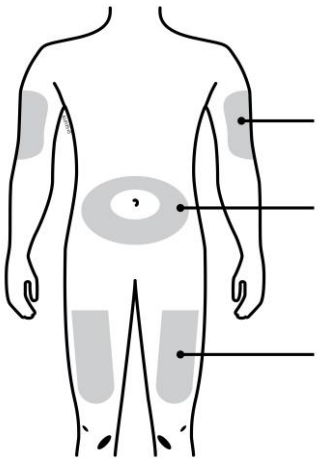
3b. Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja esitäytetty ruisku.



Viimeinen käyttöpäivämäärä

- **Älä** käytä, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.
- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua, jos
  - neulansuojus puuttuu tai on vain löyhästi kiinni
  - siinä näkyy halkeamia tai sen osat ovat rikki
  - se on pudonnut kovalle alustalle.
- Varmista, että sinulla on oikea lääke ja oikea annos.

3c. Valitse pistoskohta.



Olkavarsi

Vatsa

Reisi

- Voit antaa pistoksen reiteen tai vatsaan (kuitenkin vähintään 5 cm:n päähän navasta).
- Pistä joka kerta eri kohtaan.
- Jos joku muu antaa pistoksen, se voidaan antaa reiteen, vatsaan tai olkavarren ulkopintaan.

Tärkeää: Vältä antamasta pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia tai jonka iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Mikäli mahdollista, vältä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasia.

3d. Pese kädet huolellisesti vedellä ja saippualla.

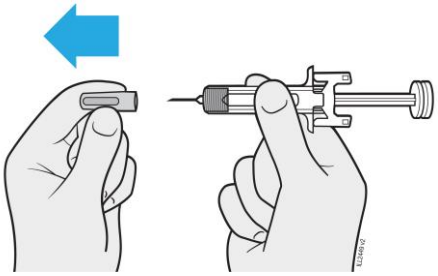
3e. Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.

- Anna ihon kuivua.
- **Älä** kosketa pistoskohtaa enää ennen pistosta.

4. Wezenlan pistäminen

4a. Pidä kiinni esitäytetyn ruiskun runko-osasta, ja vedä neulansuojus suoraan pois kiertämättä sitä.

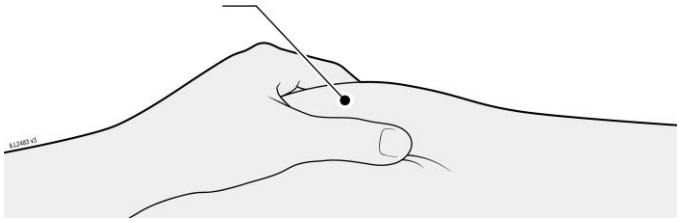
Tärkeää: poista neulansuojus vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen (5 minuutin kuluessa neulansuojuksen poistamisesta), ettei lääke pääse kuivumaan.



- **Älä** väännä tai taivuta neulansuojusta.
- **Älä** koskaan laita neulansuojusta takaisin paikoilleen. Neula saattaa vaurioitua.
- **Älä** anna neulan koskettaa mihinkään, kun neulansuojus on poistettu.
- **Älä** laske esitäytettyä ruiskua millekään pinnalle enää sen jälkeen, kun neulansuojus on poistettu.
- **Älä** yritä poistaa esitäytetyssä ruiskussa mahdollisesti näkyviä ilmakuplia. Ilmakuplista ei ole haittaa.
- Saatat havaita lääketipan neulan kärjessä, mikä on normaalia.

4b. Purista pistoskohdan ihoa peukalolla ja etusormella.

PURISTA IHOA

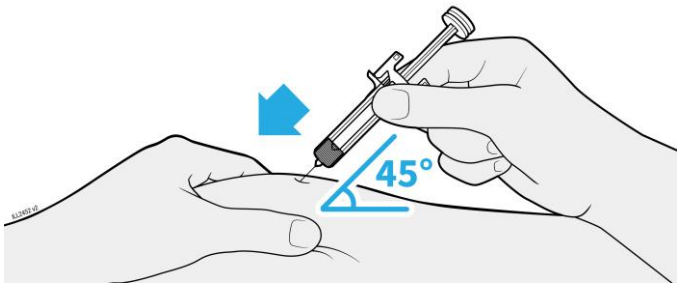


- Purista pistoskohdan ihoa peukalolla ja etusormella, niin että muodostuu ihopoimu.
- Ihopoimun tulisi mahdollisuuksien mukaan olla noin 5 cm leveä.

Tärkeää: purista ihoa, kunnes pistos on annettu.

4c. Työnnä neula ihopoimuun.

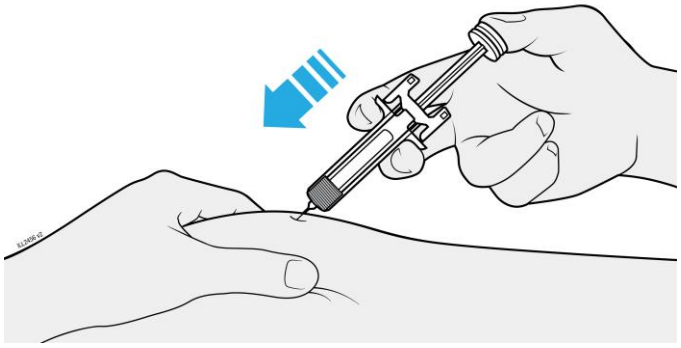
TYÖNNÄ



- Työnnä neula sormiesi väliin puristettuun ihopoimuun 45 asteen kulmassa.
- **Älä** aseta sormea männänvarren päälle, kun työnnät neulaa ihoon, ettei lääkettä mene hukkaan.

4d. Paina mäntää hitaasti, kunnes sen pää on turvamekanismin siivekkeiden välissä.

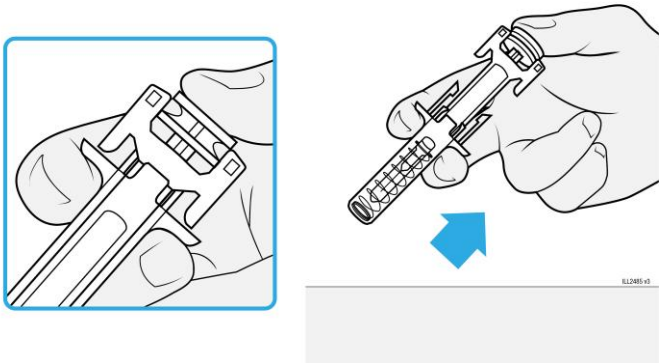
PISTÄ LÄÄKE



- **Älä** vedä mäntää ulospäin missään vaiheessa.
- **Älä** poista neulaa, ennen kuin kaikki lääke on annettu.

4e. Pidä mäntä painettuna ja nosta neula pois ihopoimusta.

NOSTA



- Pidä mäntä painettuna ja nosta neula pois ihosta.
- Kun neula on poistettu, irrota otteesi ihopoimusta.
- Vapauta mäntä nostamalla peukalo rauhallisesti irti. Tyhjennetty esitäytetty ruisku nousee ylöspäin, kunnes koko neula on jäänyt turvamekanismin sisään.

Jos tarvitset toisen pistoksen, noudata seuraavia ohjeita.

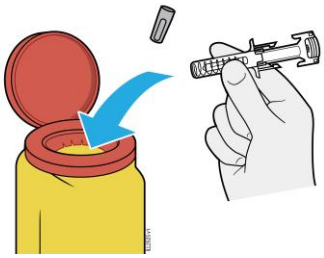
4f. Jos tarvitset toisen pistoksen, toista vaiheet 2a–4e.

- Tarkista annos lääkemääräyksestä. Jos sinulle määrätty annos on 90 mg, saat joko yhden esitäytetyn 90 mg ruiskun tai kaksi esitäytettyä 45 mg ruiskua.
  - Jos olet saanut kaksi esitäytettyä 45 mg ruiskua ja sinulle määrätty annos on 90 mg, sinun on annettava itsellesi toinen pistos heti ensimmäisen pistoksen jälkeen.
- Toista vaiheet 2a–4e käyttämällä uutta esitäytettyä ruiskua. Anna toinen pistos eri kohtaan kuin ensimmäinen.

5. Käytettyjen Wezenla-ruiskujen hävittäminen

Tärkeää: älä koskaan laita neulansuojusta takaisin paikoilleen.

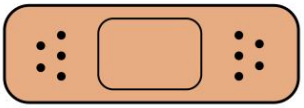
5a. Laita käytetty esitäytetty ruisku ja neulansuojus asianmukaiseen keräysastiaan.

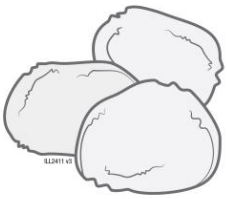


- **Älä** käytä esitäytettyä ruiskua uudelleen.

Älä hävitä esitäytettyä ruiskua talousjätteiden mukana.

5b. Tarkasta pistoskohta.





- **Älä** hankaa pistoskohtaa.
- Jos näet verta, paina pistoskohtaa vanutupolla tai sideharsotaitoksella. Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.

Ruiskuun mahdollisesti jäänyt käyttämätön lääke on hävitettävä. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

WEZENLA 45 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
WEZENLA 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 Wezenla on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä
3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Wezenla on ja mihin sitä käytetään

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

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

Mihin Wezenla-valmistetta käytetään
Wezenla-valmistetta käytetään seuraavien tulehdussairauksien hoitoon:
- aikuisten läiskäpsoriaasi
- aikuisten nivelpsoriaasi
- aikuisten keskivaikea tai vaikea Crohnin tauti.

Läiskäpsoriaasi
Läiskäpsoriaasi on ihosairaus, joka aiheuttaa ihossa ja kynsissä esiintyvän tulehduksen. Wezenla lievittää tulehdusta ja sairauden muita oireita.

Wezenla-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.

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 Wezenla-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 Wezenla-hoitoa sairauden oireiden ja löydösten vähentämiseen.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Wezenla-injektionestettä

Älä käytä Wezenla-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 apteekkihenkilökunnan puoleen, ennen kuin käytät Wezenla-hoitoa.

Varoitukset ja varotoimet
Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin käytät Wezenla-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 Wezenla-hoidon antamista. Jos sinulla on lääkärin arvion mukaan tuberkuloosiin sairastumisen vaara, saatat saada tuberkuloosilääkitystä.

Pidä silmällä vakavia haittavaikutuksia
Wezenla voi aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia, kuten allergisia reaktioita ja tulehduksia. Sinun tulee seurata tiettyjä merkkejä sairaudesta, kun käytät Wezenla-valmistetta. Katso ”Vakavat haittavaikutukset” kohdasta 4, jossa on täydellinen luettelo näistä haittavaikutuksista.

Ennen kuin käytät Wezenla-valmistetta, kerro lääkärille:

- **jos sinulla on joskus ollut allerginen reaktio Wezenla-valmisteelle.** Tarkista asia lääkäriltä, jos olet epävarma.
- **jos sinulla on tai on joskus ollut jonkinlainen syöpä** – sillä immunosuppressiiviset lääkkeet, kuten Wezenla, 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 Wezenlan 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 Wezenla-valmiste näihin
- **jos olet yli 65-vuotias** – saatat olla herkempi saamaan infektioita.

Jos et ole varma, koskeeko jokin edellä mainituista sinua, kysy asiasta lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Wezenla-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
Wezenla-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 injektiopulloa tai ruiskua.

Wezenla-valmistetta ei suositella lapsille ja alle 18-vuotiaille nuorille nivelpsoriaasin hoitoon eikä alle 40 kg:n painoisten Crohnin tautia sairastavien lasten hoitoon, koska sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet, rokotteet ja Wezenla
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 Wezenla-valmisteen käytön aikana.
- jos olet saanut Wezenla-valmistetta raskauden aikana, kerro Wezenla-hoidosta vauvasi lääkärille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita, mukaan lukien eläviä taudinaiheuttajia sisältäviä rokotteita, kuten BCG-rokotetta (käytetään ehkäisemään tuberkuloosia). Jos olet saanut Wezenla-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.
- Wezenla-valmisteelle kohdussa altistuneilla vauvoilla ei ole havaittu tavanomaista suurempaa epämuodostumien riskiä. Wezenla-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille on kuitenkin vähän kokemusta. Sen vuoksi on suositeltavaa välttää Wezenla-valmisteen käyttöä raskauden aikana.
- Jos olet nainen, joka voi tulla raskaaksi, sinun on vältettävä raskaaksi tulemista ja käytettävä tehokasta ehkäisyä Wezenla-hoidon aikana ja vähintään 15 viikon ajan viimeisen Wezenla-annoksen jälkeen.
- Wezenla pääsee istukan kautta sikiöön. Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, vauvallasi saattaa olla suurentunut riski saada jokin infektio.
- Jos olet saanut Wezenla-hoitoa raskauden aikana, siitä on tärkeää kertoa vauvaa hoitaville lääkäreille ja muille terveydenhoidon ammattilaisille ennen kuin vauva saa mitään rokotteita. Jos olet saanut Wezenla-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 Wezenla-valmisteen käytöstä, sillä Wezenlaa ei saa käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö
Wezenlalla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Wezenla sisältää polysorbaatti 80:tä
Wezenla sisältää 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) tai 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) polysorbaatti 80:tä (E 433) per annosyksikkö, mikä vastaa 0,04 mg:aa/ml. Polysorbaatit saattavat aiheuttaa allergisia reaktioita. Jos sinulla on allergioita, kerro asiasta lääkärille.

3. Miten Wezenla-injektionestettä käytetään

Wezenla on tarkoitettu käytettäväksi niiden sairauksien hoitoon perehtyneen lääkärin ohjauksessa ja seurannassa, joihin Wezenla-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 Wezenla-injektionestettä pistetään
Lääkäri päättää, miten paljon Wezenla-valmistetta tarvitset ja miten pitkään.

Vähintään 18-vuotiaat aikuiset
Psoriaasi ja nivelpsoriaasi
- Suositeltu aloitusannos on 45 mg Wezenla-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
- Lääkäri antaa ensimmäisen Wezenla-annoksen noin 6 mg/kg tiputuksena käsivarren laskimoon (suonensisäinen infuusio). Aloitusannoksen jälkeen saat seuraavan 90 mg:n Wezenla-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 Wezenlaa 8 viikon välein. Lääkäri päättää, milloin seuraava annos annetaan.

Miten Wezenla annetaan
- Wezenla annetaan pistoksena ihon alle. Hoidon alussa lääkäri tai hoitaja saattaa antaa Wezenla-pistoksen sinulle.
- Saatat kuitenkin päättää yhdessä lääkärin kanssa, että voit pistää Wezenla-injektion itse. Sinulle neuvotaan tällöin, miten Wezenla-injektio pistetään.
- Katso ohjeet, kuinka Wezenla-injektio pistetään kohdasta ”Käyttöohjeet” tämän pakkausselosteen lopusta.

Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysymyksiä injektion pistämisestä itse.

Jos käytät enemmän Wezenla-injektionestettä kuin sinun pitäisi
Jos olet ottanut tai sinulle on annettu liikaa Wezenla-injektionestettä, ota heti yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Ota aina ulkopakkaus mukaasi, vaikka se olisi tyhjä.

Jos unohdat ottaa Wezenla-pistoksen
Jos unohdat annoksen, ota yhteys lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Wezenla-injektionesteen käytön
Wezenla-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 Wezenla-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).

Wezenla 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 Wezenla-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 Wezenla-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, erytrodermisen 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 tietyntyyppisen psoriaasin (erytrodermisen 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. Wezenla-injektionesteen säilyttäminen

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C). Ei saa jäätyä.
- Pidä esitäytetty kynä ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
- Yksittäisiä Wezenla esitäytettyjä kyniä voidaan tarvittaessa säilyttää alkuperäispakkauksessa myös huoneenlämmössä (enintään 30 °C) yhden enintään 30 päivän pituisen jakson ajan. Herkkä valolle. Kirjaa muistiin päivämäärä, jolloin esitäytetty kynä otetaan ensimmäistä kertaa jääkaapista, sekä valmisteen hävittämispäivämäärä. Hävittämispäivämäärä ei saa olla kartonkikoteloon painettua alkuperäistä viimeistä käyttöpäivämäärää myöhäisempi ajankohta. Huoneenlämmössä (enintään 30 °C) säilytettyä esitäytettyä kynää ei saa enää laittaa takaisin jääkaappiin. Jos huoneenlämmössä säilytettyä esitäytettyä kynää ei käytetä 30 päivän kuluessa tai alkuperäiseen viimeiseen käyttöpäivämäärään mennessä (sen mukaan, kumpi näistä on aikaisempi ajankohta), hävitä kynä.
- Älä ravista esitäytettyä Wezenla-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 jäätynyt tai lämmitetty)
- jos valmistetta on ravistettu voimakkaasti.

Wezenla 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 Wezenla sisältää
- Vaikuttava aine on ustekinumabi. Yksi esitäytetty kynä sisältää 45 mg ustekinumabia 0,5 ml:ssa injektionestettä tai 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, polysorbaatti 80 (E 433), sakkaroosi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)
Wezenla on kirkas tai opaalinhohtoinen, väritön tai hieman kellertävä injektioneste (liuos). 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 tai 90 mg ustekinumabia 1 ml:ssa injektionestettä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Myyntiluvan haltija
Amgen Technology (Ireland) UC,
Pottery Road,
Dun Laoghaire,
Co Dublin,
Irlanti

Valmistaja
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

България
Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika
Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark
Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf.: +45 39617500

Deutschland
Amgen GmbH
Tel:+49 89 1490960

Eesti
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα
Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España
Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

Lietuva
Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg
s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel:+32 (0)2 7752711

Magyarország
Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta
Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland
Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge
Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich
Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska
Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

France
Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska
Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland
Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Ísland
Vistor
Sími: +354 535 7000

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Portugal
Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220606

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija
AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

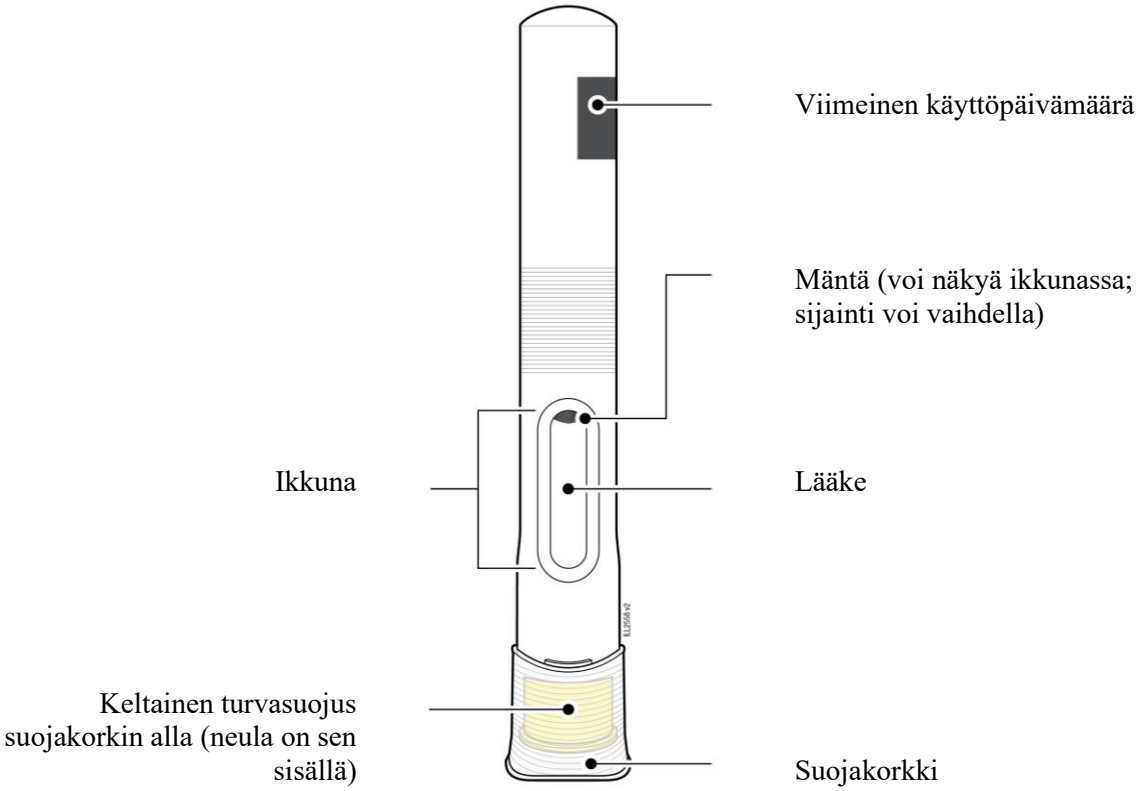
Muut tiedonlähteet

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

KÄYTTÖOHJEET

Tässä käyttöohjeessa kerrotaan, miten pistät Wezenla-injektionestettä käyttäen esitäytettyä kynää (ConfiPen).
Esitäytetyllä kynällä pistetään Wezenla-injektionestettä ihon alle. Lisätietoja lääkevalmisteesta on pakkausselosteessa.

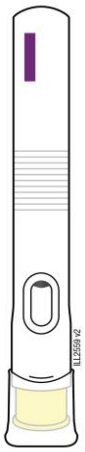
Esitäytetyn kynän osat



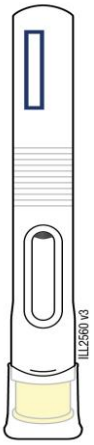
Huomioi seuraavat tärkeät tiedot, ennen kuin pistät Wezenla-injektionestettä

Annos:

- Wezenlan annos voi olla joko 45 mg/0,5 ml tai 90 mg/1,0 ml. Tarkista lääkemääräyksestä, että annos on oikea.
- Esitäytetyn kynän etiketin väri ja ikkunan koko sekä esitäytetyssä kynässä oleva valmisteen määrä ovat erilaiset annoksen mukaan.



45 mg/0,5 ml



90 mg/1,0 ml

Tärkeää:

- Jos sinulle määrätty annos on 90 mg, saat joko yhden esitäytetyn 90 mg kynän tai kaksi esitäytettyä 45 mg kynää.
  - Jos olet saanut kaksi esitäytettyä 45 mg kynää ja sinulle määrätty annos on 90 mg, sinun on annettava itsellesi toinen pistos heti ensimmäisen pistoksen jälkeen.
  - Toista vaiheet 1–14 käyttämällä uutta esitäytettyä kynää.
  - Anna toinen pistos eri kohtaan kuin ensimmäinen.

Esitäytetyn Wezenla-kynän käyttö:

- On tärkeää, että et sinä eikä sinua hoitava henkilö yritä pistää annosta itse, ellette ole saaneet siihen opetusta lääkäriltä tai terveydenhoitohenkilökunnalta.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos pakkaus on vaurioitunut tai pakkauksen sinetti on rikki.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää etikettiin merkityn viimeisen käyttöpäivän jälkeen.
- **Älä** ravista esitäytettyä kynää.
- **Älä** poista suojakorkkia esitäytetystä kynästä, ennen kuin olet valmis pistämään annoksen.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on päässyt jäätymään.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos se on pudonnut kovalle alustalle. Jokin esitäytetyn kynän osa on saattanut mennä rikki, vaikka vaurio ei olisikaan näkyvä. Mikäli mahdollista, käytä uutta esitäytettyä kynää ja ota yhteyttä lääkäriin tai muuhun terveydenhoitohenkilökuntaan.

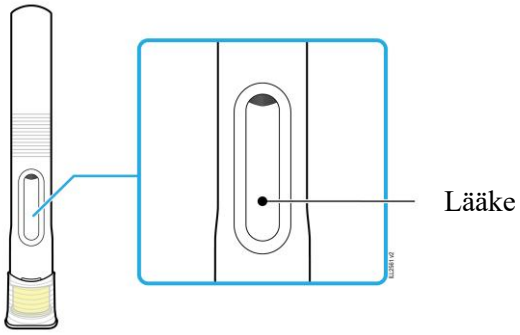
Tärkeää: pidä esitäytetty kynä ja keräysastia poissa lasten ulottuvilta ja näkyviltä.

Valmistelut Wezenla-pistosta varten

1 Odota 30 minuuttia ja anna esitäytetyn kynän lämmetä huoneenlämpöiseksi.

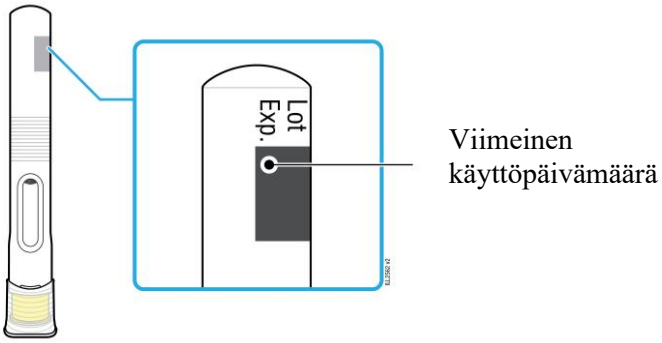
ODOTA
30
minuuttia

- Ota esiin tarvitsemasi määrä esitäytettyjä kyniä jääkaapista.
- Anna esitäytetyn kynän lämmetä itsekseen.
- **Älä** käytä esitäytetyn kynän lämmittämiseen kuumaa vettä, mikroaaltouunia tai suoraa auringonvaloa.
- **Älä** pane esitäytettyä kynää takaisin jääkaappiin, kun se on lämmennyt huoneenlämpöiseksi.
- **Älä** koskaan ravista esitäytettyä kynää.
- Esitäytetyn kynän käyttäminen huoneenlämpöisenä varmistaa, että potilas saa koko annoksen, ja pistos on miellyttävämpi.



2 Tarkasta lääke. Liuoksen pitää olla kirkasta tai opaalinhohtoista ja väritöntä tai hieman kellertävää.

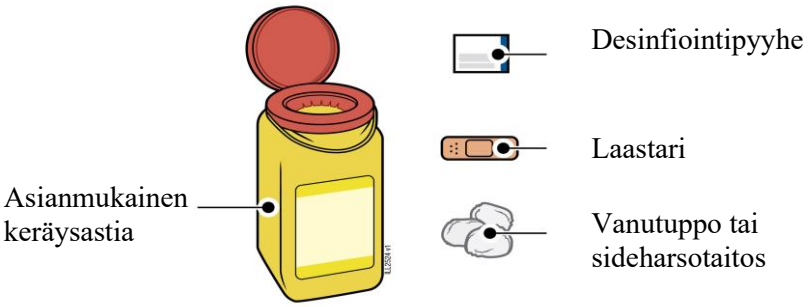
- Esitäytetyssä kynässä voi olla ilmakuplia. Se on normaalia.
- **Älä** käytä Wezenlaa, jos se on jäätynyt, sameaa, sen väri on muuttunut tai siinä on vieraita hiukkasia.



3 Tarkasta viimeinen käyttöpäivämäärä (EXP) ja tarkista, ettei esitäytetyssä kynässä ole vaurioita.

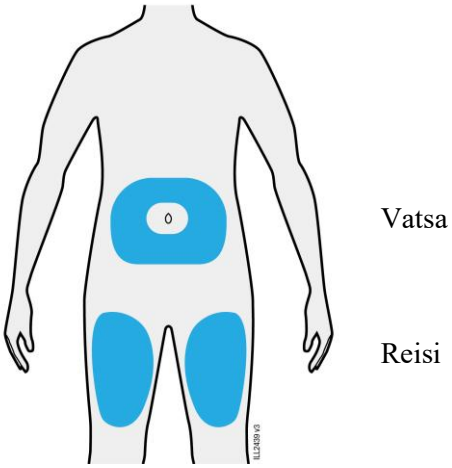
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos viimeinen käyttöpäivämäärä on mennyt.
- **Älä** käytä esitäytettyä kynää, jos:
  - suojakorkki puuttuu tai on vain löyhästi kiinni
  - siinä näkyy halkeamia tai sen osat ovat rikki
  - se on pudonnut kovalle alustalle.
- Varmista, että sinulla on oikea lääke ja oikea annos.

Valmistelut Wezenla-pistoksen antamista varten



4 Ota esille pistämistä varten seuraavat tarvitsemasi välineet puhtaalle, tasaiselle, hyvin valaistulle alustalle:

- Esitäytetty Wezenla-kynä (huoneenlämpöinen)
- Asianmukainen keräysastia
- Desinfiointipyyhe
- Laastari
- Vanutuppo tai sideharsotaitos



5 Valitse pistoskohta.

- Valitse pistoskohdaksi reiden etupuoli tai vatsa (kuitenkin vähintään 5 cm:n päähän navasta).
- Jos joku muu antaa pistoksen, se voidaan antaa reiteen tai vatsaan.

Tärkeää: Vältä antamasta pistosta alueelle, jolla on arpia tai raskausarpia tai jonka iho on aristava, mustelmilla, punoittava tai kovettunut. Mikäli mahdollista, vältä ihoalueita, joilla näkyy psoriaasia.

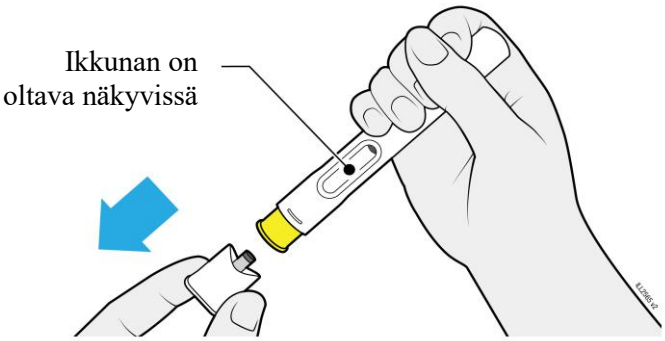
6 Pese kätesi huolellisesti vedellä ja saippualla.

7 Puhdista pistoskohta desinfiointipyyhkeellä.

- Anna ihon kuivua.
- **Älä** kosketa pistoskohtaa enää ennen pistämistä.

Wezenlan pistäminen

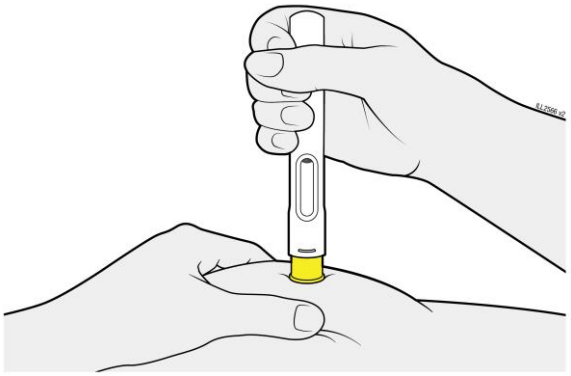
Tärkeää: Poista suojakorkki vasta, kun olet valmis antamaan pistoksen (5 minuutin kuluessa suojakorkin poistamisesta), ettei lääke pääse kuivumaan. **Älä** pane korkkia takaisin.



8 Pidä esitäytetystä kynästä kiinni niin, että näet ikkunan. Irrota suojakorkki vetämällä voimakkaasti. Voit vääntää suojakorkkia, jotta saat sen helpommin irti.

- **Älä** koskaan laita suojakorkkia takaisin paikoilleen. Neula saattaa vaurioitua.
- Neulan kärjessä tai keltaisen turvasuojuksen päässä voi näkyä tippa lääkettä. Tämä on normaalia.

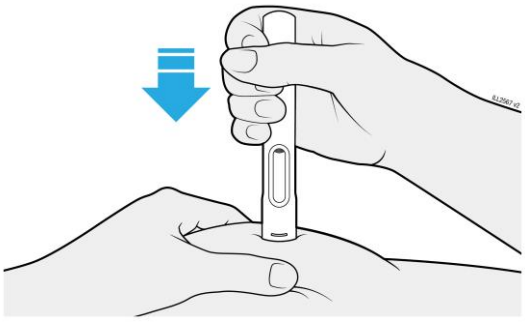
Tärkeää: Älä koske keltaiseen turvasuojukseen äläkä paina sitä. Älä laita sormea keltaisen turvasuojuksen sisään.



9 Purista pistoskohtaa niin, että siihen muodostuu kiinteä pinta. Aseta keltainen turvasuojus kohtisuoraan puristettua ihoa vasten.

- Pidä iho **puristettuna**, kunnes pistos on valmis.
- Varmista, että ikkuna on näkyvissä.
- Varmista, että esitäytetty kynä on kohtisuorassa pistoskohtaa vasten (90 asteen kulmassa).

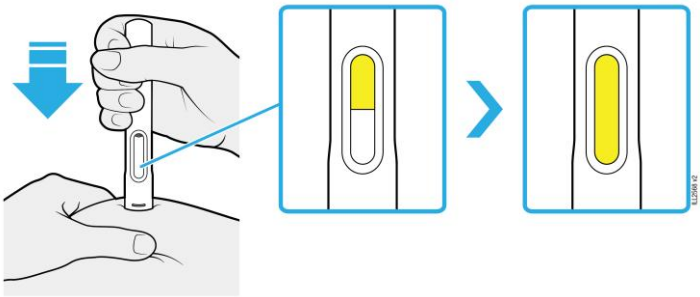
Aloita pistos:
PAINA JA PIDÄ PAIKOILLAAN



10 Paina esitäytettyä kynää tiukasti alaspäin, kunnes keltainen turvasuojus ei enää liiku. Pidä esitäytettyä kynää alhaalla, älä nosta.

- Neula työntyy automaattisesti ihon alle ja pistos alkaa.
- Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.
- Pidä esitäytetty kynä suorassa ja vakaana ihoa vasten.

KATSO,
että ikkuna muuttuu kokonaan keltaiseksi

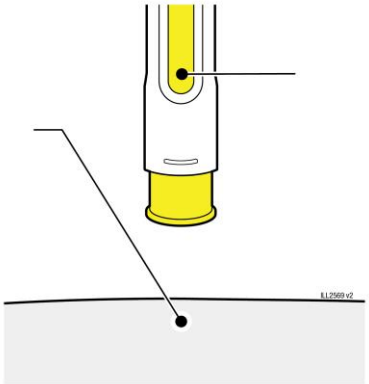


11 Jatka esitäytetyn kynän painamista alaspäin. Odota, että ikkuna muuttuu kokonaan keltaiseksi.

- Pistos voi kestää jopa **15** sekuntia. Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen.
- Kun ikkuna on muuttunut kokonaan keltaiseksi, nosta esitäytetty kynä iholta.

Pistoskohdan tarkastaminen ja esitäytetyn kynän hävittäminen

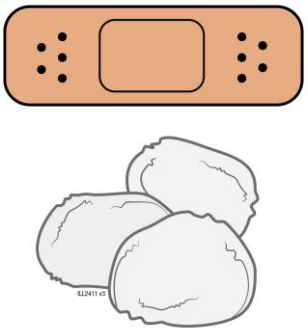
VARMISTA



12 Varmista, että koko lääkeannos on pistetty.

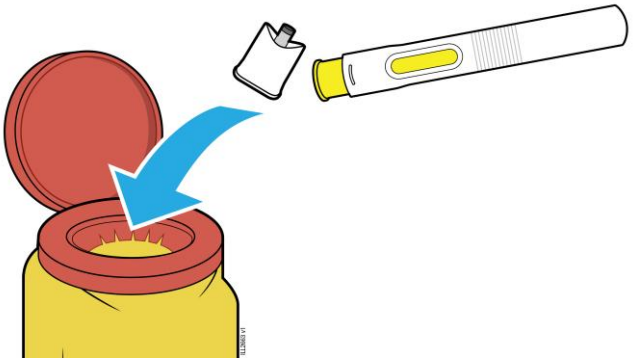
- **Älä** koske keltaiseen turvasuojukseen.
- Pieni määrä nestettä pistoskohdassa on normaalia.

Tärkeää: Ellei ikkuna ole muuttunut kokonaan keltaiseksi tai jos näyttää siltä, että kynästä tulee vielä lääkettä tai näet useita lääkepisaroita, täyttä lääkeannosta ei ole pistetty. Ota heti yhteyttä terveydenhoitohenkilökuntaan.



13 Tarkasta pistoskohta.

- **Älä** hankaa pistoskohtaa.
- Jos näet verta, paina pistoskohtaa vanutupolla tai sideharsotaitoksella.
- Peitä pistoskohta tarvittaessa laastarilla.



14 Laita käytetty esitäytetty kynä ja suojakorkki asianmukaiseen keräysastiaan.

Tärkeää: Älä heitä esitäytettyä kynää talousjätteeseen.

- **Älä** käytä esitäytettyä kynää uudelleen.
- **Älä** koske keltaiseen turvasuojukseen.

Esitäytettyyn kynään mahdollisesti jäänyt käyttämätön lääke on hävitettävä. Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.