

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1 κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra, bezbojna do svjetložuta i formulirana je s pH-vrijednošću $6,0 \pm 0,3$. Osmolalnost otopine iznosi 290 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Crohnova bolest

Eksunbi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili koji imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis

Eksunbi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju ili koji imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Eksunbi koncentrat za otopinu za infuziju je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa. Eksunbi koncentrat za otopinu za infuziju se smije upotrijebljivati samo za intravensku uvodnu dozu.

Doziranje

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis

Liječenje lijekom Eksunbi treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenoj na tjelesnoj težini. Infuzijska otopina treba se sastojati od određenog broja bočica lijeka Eksunbi od 130 mg kako je navedeno u tablici 1 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 1 Inicijalno intravensko doziranje lijeka Eksunbi

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	Preporučena doza ^a	Broj bočica lijeka Eksunbi od 130 mg
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Približno 6 mg/kg

Prva supkutana doza treba se dati u 8. tjednu nakon intravenske doze. Za doziranje naknadnih supkutanih režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Eksunbi otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Eksunbi 130 mg je samo za intravensku primjenu. Treba se primijeniti tijekom najmanje jednog sata. Za upute o razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih s ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i

nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene ustekinumaba u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja ustekinumabom u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija tuberkulozom. Ustekinumab se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene ustekinumaba. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene ustekinumaba. Bolesnici koji primaju ustekinumab moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a ustekinumab se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinskom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena ustekinumaba mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom bile su zapažene u kliničkim ispitivanjima (vidjeti dio 4.8). Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom, uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju, bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Ako se uoči ozbiljna ili po život opasna reakcija, mora se uvesti prikladno liječenje i ustekinumab se mora prestati primjenjivati.

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi lijeku ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja ustekinumabom, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s ustekinumabom. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje ustekinumabom barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepljenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju ustekinumab mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i ustekinumaba ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritroderma psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritroderme psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje ustekinumabom se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom

Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Stariji

Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj natrija

Ustekinumab sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, ustekinumab se razrjeđuje otopinom natrijeva klorida za infuziju od 9 mg/ml (0,9%). Ovo treba uzeti u obzir kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija (vidjeti dio 6.6).

Polisorbat 80

Ustekinumab sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,40 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s ustekinumabom.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MTX-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNF α lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNF α lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje ustekinumabom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja ustekinumabom za ženu.

Plodnost

Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ustekinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 2 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka

u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2.: Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije
Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne Rijetko: ekfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgija Vrlo rijetko: sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematom, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u

434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti i reakcije na infuziju

U ispitivanjima uvodnog intravenskog liječenja Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nisu bili prijavljeni događaji anafilaksije ili druge ozbiljne reakcije na infuziju nakon jedne intravenske doze. U tim ispitivanjima, 2,2% od 785 bolesnika koji su primali placebo i 1,9% od 790 bolesnika liječenih preporučenom dozom ustekinumaba prijavilo je štetne događaje koji su se pojavili tijekom ili unutar jednog sata od infuzije. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju bile su prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno s 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Eksunbi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1k monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira prirodnoubilačke stanice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis, na Crohnovu bolest i na ulcerozni kolitis kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući CRP i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zadržalo tijekom faze održavanja i produžetka ispitivanja kroz 200 tjedana.

Imunizacija

Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio

odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index* CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, $n = 769$; UNITI-2 $n = 640$) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti tablicu 1, dio 4.2), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNF α terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNF α terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNF α terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF- α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebo (tablica 3). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 3: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Preporučena doza ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Preporučena doza ustekinumaba N = 209
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNF α terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja s ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za ustekinumab otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 4).

Tablica 4: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129 [†]
Klinička remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinički odgovor	44%	59% ^b	58% ^b
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47% ^a	43% ^c
Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

[†] Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

[‡] Bolesnici u kojih je konvencionalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNF α terapija

[§] Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNF α terapiju

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c nominalno značajno (p < 0,05)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor $\geq$ 220 bodova i povećanje $\geq$ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije

održavanja (IM-UNITI) i tada su primili ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili primati ustekinumab, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolešću.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonálnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvedne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab ($n = 155$, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini ($n = 97$, srednja vrijednost promjena = -0,7, $p = 0,012$).

Odgovor fistule

U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao $\geq 50\%$ smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponenete i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponenete u UNITI-2, u usporedbi s placebo. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebo. Poboljšanje kvalitete života povezano sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat 6 - 12; endoskopski podrezultat ≥ 2). Klinički razvojni program sastojao se od jednog ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNIFI-I) u trajanju

do 16 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (UNIFI-M), što je činilo najmanje 52 tjedna liječenja.

Prikazani rezultati za djelotvornost iz ispitivanja UNIFI-I i UNIFI-M temeljili su se na središnjoj ocjeni endoskopskih nalaza.

U ispitivanje UNIFI-I bio je uključen 961 bolesnik. Primarna mjera ishoda u ispitivanju uvodnog liječenja bio je udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju do 8. tjedna. Bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu ustekinumaba, bilo u preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine koja je iznosila približno 6 mg/kg (vidjeti tablicu 1, dio 4.2), bilo u fiksnoj dozi od 130 mg, ili na primanje placeba u 0. tjednu.

Istodobna primjena oralnih kortikosteroida, imunomodulatora i aminosalicilata bila je dopuštena pa je 90% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Uključeni bolesnici morali su prethodno biti neuspješno liječeni konvencionalnom terapijom (kortikosteroidima ili imunomodulatorima) ili najmanje jednim biološkim lijekom (antagonistom TNF α i/ili vedolizumabom). Četrdeset i devet posto (49%) bolesnika bilo je neuspješno liječeno konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom (među kojima 94% prethodno nije bilo liječeno biološkim lijekovima). Pedeset i jedan posto (51%) bolesnika bilo je neuspješno liječeno biološkom terapijom ili je nije podnosilo. Približno 50% bolesnika imalo je najmanje 1 neuspješnu prethodnu anti-TNF α terapiju (od kojih 48% nije ostvarilo primarni odgovor), a njih 17% bilo je neuspješno liječeno najmanje jednom anti-TNF α terapijom i vedolizumabom.

U ispitivanju UNIFI-I, u 8. tjednu je u kliničkoj remisiji bio značajno veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom nego onih koji su primili placebo (tablica 5). Već u 2. tjednu, odnosno pri prvom planiranom posjetu u sklopu ispitivanja, kao i pri svakom sljedećem posjetu, veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom nego onih koji su primili placebo nije imao rektalno krvarenje ili je postigao normalnu učestalost pražnjenja crijeva. Značajne razlike između liječenja ustekinumabom i placeba s obzirom na djelomičan Mayo rezultat i simptomatsku remisiju opažene su već u 2. tjednu.

Djelotvornost s obzirom na odabrane mjere ishoda bila je veća u skupini koja je primila dozu određenu prema tjelesnoj težini (6 mg/kg) nego u onoj koja je primila dozu od 130 mg, te se stoga za intravensku uvodnu dozu preporučuje doziranje prema tjelesnoj težini.

Tablica 5: Sažetak ključnih ishoda za djelotvornost u ispitivanju UNIFI-I (8. tjedan)

	Placebo N = 319	Preporučena doza ustekinumaba[‡] N = 322
Klinička remisija*	5%	16% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinički odgovor[§]	31%	62% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cijeljenje sluznice[†]	14%	27% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c

U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice [‡]	8%	21% ^b

[£] Doza infuzije ustekinumaba određena prema režimu doziranja na temelju tjelesne težine, opisanom u tablici 1.

* Klinička remisija definirana je kao Mayo rezultat ≤ 2 boda i nijedan pojedinačni podrezultat > 1 .

§ Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

[†] Cijeljenje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1.

[‡] Simptomatska remisija definirana je kao Mayo podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1 i podrezultat za rektalno krvarenje 0.

[‡] Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice definirana je kao podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

U ispitivanju UNIFI-M ocjenjivala su se 523 bolesnika koja su u ispitivanju UNIFI-I postigla klinički odgovor nakon primjene jedne intravenske doze ustekinumaba. Bolesnici su bili randomizirani na primanje supkutane terapije održavanja, koja se sastojala od primjene 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placeba tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje za terapiju održavanja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za ustekinumab otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

U 44. tjednu je u kliničkoj remisiji bio značajno veći udio bolesnika u obje skupine liječene ustekinumabom nego u onoj koja je primala placebo (vidjeti tablicu 6).

Tablica 6: Sažetak ključnih mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju UNIFI-M (44. tjedan; 52 tjedna od početka primjene uvodne doze)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 176	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 172
Klinička remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Održan klinički odgovor tijekom 44 tjedna [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cijeljenje sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Održan klinički odgovor tijekom 44 tjedna [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinička remisija bez kortikosteroida ^e	23%	42% ^a	38% ^b

Dugotrajna remisija ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Nakon odgovora na intravensku dozu ustekinumaba.

** Klinička remisija definirana je kao Mayo rezultat ≤ 2 boda i nijedan pojedinačni podrezultat > 1 .

§ Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Cijeljenje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1.

£ Održana klinička remisija tijekom 44 tjedna definirana je kao klinička remisija od početka terapije održavanja do 44. tjedna u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji na početku terapije održavanja.

€ Klinička remisija bez kortikosteroida definirana je kao klinička remisija u bolesnika koji ne prima kortikosteroide u 44. tjednu.

l Dugotrajna remisija definirana je kao djelomična remisija prema Mayo rezultatu pri $\geq 80\%$ svih posjeta prije 44. tjedna i djelomična remisija prema Mayo rezultatu pri posljednjem posjetu (44. tjedan).

‡ Simptomatska remisija definirana je kao Mayo podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1 i podrezultat za rektalno krvarenje 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice definirana je kao podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1.

a $p < 0,001$

b $p < 0,05$

c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

e Nije statistički značajno

Koristan učinak ustekinumaba na klinički odgovor, cijeljenje sluznice i kliničku remisiju opažen je tijekom uvodnog liječenja i terapije održavanja i u bolesnika koji su bili neuspješno liječeni konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom i u bolesnika koji su imali najmanje jednu neuspješnu prethodnu terapiju antagonistima TNF α , uključujući bolesnike bez primarnog odgovora na liječenje antagonistima TNF α . Koristan je učinak opažen i kod primjene uvodnog liječenja u bolesnika koji su bili neuspješno liječeni najmanje jednom prethodnom terapijom antagonistima TNF α i vedolizumabom. Međutim, broj bolesnika u toj podskupini bio je premalen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o korisnom učinku u toj skupini tijekom terapije održavanja.

Bolesnici koji su do 16. tjedna odgovorili na uvodno liječenje ustekinumabom

Bolesnici liječeni ustekinumabom koji nisu postigli odgovor do 8. tjedna ispitivanja UNIFI-I primili su supkutanu dozu od 90 mg ustekinumaba u 8. tjednu (36% bolesnika). Od tih je bolesnika njih 9% koji su prvobitno bili randomizirani na preporučenu uvodnu dozu postiglo kliničku remisiju, a njih 58% klinički odgovor do 16. tjedna.

Bolesnici koji nisu postigli klinički odgovor na uvodno liječenje ustekinumabom do 8. tjedna ispitivanja UNFI-I, ali su postigli odgovor do 16. tjedna (157 bolesnika), uključeni su u nerandomizirani dio ispitivanja UNIFI-M tijekom kojega su nastavili primati terapiju održavanja svakih 8 tjedana; među tim je bolesnicima većina (62%) imala održan odgovor, a njih 30% postiglo je remisiju u 44. tjednu.

Produžetak ispitivanja

U UNIFI ispitivanju, bolesnici koji su završili ispitivanje tijekom 44 tjedna bili su prikladni za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Između 400 bolesnika koji su ušli u i bili liječeni ustekinumabom svakih 12 ili 8 tjedana u produžetku ispitivanja, simptomatska remisija se općenito održala do 200 tjedana za bolesnike za koje konvencionalna terapija nije bila uspješna (ali ne biološka terapija) i one za koje biološka terapija nije bila uspješna, uključujući one za koje nije bio uspješan ni anti-TNF ni vedolizumab. Među bolesnicima koji su 4 godine primali terapiju ustekinumabom i koji

su ocijenjeni korištenjem punog Mayo rezultata u 200. tjednu održavanja, 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) ih je održalo cijeljenje sluznice odnosno kliničku remisiju.

Analiza sigurnosti koja je uključivala 457 bolesnika (1289,9 osoba-godina) praćenih do 220 tjedana je između 44. i 220. tjedna pokazala sigurnosni profil koji je bio usporediv s onim opaženim do 44. tjedna.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 4 godine nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Normalizacija endoskopskih nalaza

Normalizacija endoskopskih nalaza definirala se kao Mayo endoskopski podrezultat 0, a opažena je već u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I. U 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M normalizaciju je postiglo 24% bolesnika liječenih ustekinumabom svakih 12 tjedana, 29% bolesnika liječenih ustekinumabom svakih 8 tjedana te 18% bolesnika koji su primali placebo.

Histološko i histo-endoskopsko cijeljenje sluznice

Histološko cijeljenje (koje se definiralo kao infiltracija neutrofila u < 5% kripti, izostanak oštećenja kripti te izostanak erozija, ulceracija i granuloma) ocjenjivalo se u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I i 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M. U 8. tjednu, nakon primjene jednokratne intravenske uvodne doze, udio bolesnika koji su postigli histološko cijeljenje bio je značajno veći u skupini koja je primila preporučenu dozu lijeka (36%) nego u onoj koja je primila placebo (22%). Taj se učinak održao do 44. tjedna, kada je opaženo značajno više bolesnika koji su postigli histološko cijeljenje u skupinama koje su primale ustekinumab svakih 12 tjedana (54%) i svakih 8 tjedana (59%) nego u skupini koja je primala placebo (33%).

Histo-endoskopsko cijeljenje sluznice kao kombinirana mjera ishoda koja se definirala kao ispitanici koji su postigli i cijeljenje sluznice i histološko cijeljenje ocjenjivala se u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I i 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M. U 8. tjednu zabilježeno je značajno poboljšanje histo-endoskopskog cijeljenja sluznice u bolesnika koji su primili ustekinumab u preporučenoj dozi (18%) u usporedbi s onima koji su primili placebo (9%). U 44. tjednu opaženo je održanje tog učinka, uz značajno više bolesnika koji su postigli histo-endoskopsko cijeljenje sluznice u skupinama koje su primale ustekinumab svakih 12 tjedana (39%) i svakih 8 tjedana (46%) nego u skupini koja je primala placebo (24%).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem ocjenjivala se upitnikom za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (IBDQ), upitnikom SF-36 i europskim upitnikom o kvaliteti života EuroQoL-5D (EQ-5D).

U 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I u bolesnika koji su primili ustekinumab zabilježena su značajno veća i klinički važna poboljšanja ukupnog IBDQ rezultata te rezultata upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, kao i zbirnog rezultata za mentalnu i fizičku komponentu upitnika SF-36 u odnosu na bolesnike koji su primili placebo. Ta su se poboljšanja u bolesnika liječenih ustekinumabom održala do 44. tjedna ispitivanja UNIFI-M. Poboljšanje kvalitete života povezano sa zdravljem mjereno prema IBDQ i SF-36 upitnicima općenito se održalo tijekom produžetka do 200 tjedana.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u onih liječenih ustekinumabom opažena su značajno veća poboljšanja radne produktivnosti, utvrđena na temelju većeg smanjenja ukupnog rezultata za narušenu radnu sposobnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti prema upitniku WPAI-GH.

Hospitalizacija i kirurški zahvati povezani s ulceroznim kolitisom

Tijekom 8 tjedana ispitivanja UNIFI-I udio ispitanika hospitaliziranih zbog razloga povezanih s ulceroznim kolitisom bio je značajno manji među ispitanicima koji su primili preporučenu dozu ustekinumaba (1,6%; 5/322) nego među onima koji su primili placebo (4,4%; 14/319). Nadalje, u

skupini koja je primila ustekinumab u preporučenoj uvodnoj dozi nijedan ispitanik nije bio podvrgnut kirurškom zahvatu povezanom s ulceroznim kolitisom, dok je u skupini koja je primila placebo takvom zahvatu bilo podvrgnuto 0,6% (2/319) ispitanika.

Tijekom 44 tjedna ispitivanja UNIFI-M udio ispitanika hospitaliziranih zbog razloga povezanih s ulceroznim kolitisom bio je značajno niži među ispitanicima iz obje skupine liječene ustekinumabom (2,0%; 7/348) nego među onima koji su primali placebo (5,7%; 10/175). Tijekom 44 tjedna kirurškom zahvatu povezanom s ulceroznim kolitisom bilo je podvrgnut manji broj ispitanika u skupini liječenoj ustekinumabom (0,6%; 2/348) nego u onoj koja je primala placebo (1,7%; 3/175).

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom ustekinumaba u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom. Nije zabilježena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nakon preporučene intravenske uvodne doze, medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu, uočen 1 sat nakon infuzije, bio je 126,1 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolesti te 127,0 µg/ml u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolesti, psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa.

Linearnost doza

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja s intravenskim ustekinumabom u starijih ili pedijatrijskih bolesnika.

U bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijata bio je unutar $\pm 20\%$ tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s

obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450

Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti (n = 18). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), deksametofanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u *cynomolgus* (makaki) majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
metionin
dinatrijev edetat
saharoza
polisorbat 80 (E 433)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Eksunbi se treba razrijediti s 9 mg/ml (0,9%-tnom) otopinom natrijevog klorida za infuziju. Druga je mogućnost upotrijebiti vrećicu za infuziju od 250 ml koja sadrži 0,45 %-tni natrijev klorid za injekciju, USP.

Eksunbi se ne smije primjenjivati istodobno u istoj intravenskoj liniji s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Prije razrjeđivanja

18 mjeseci.

Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja

Kemijska i fizikalna stabilnost tijekom primjene dokazana je do 72 sata na temperaturi od 30 °C. Ako je potrebno, razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 1 mjeseca i na sobnoj temperaturi do 30 °C dodatnih 72 sata nakon vađenja iz hladnjaka, uključujući razdoblje infuzije.

S mikrobiološkog stajališta, otopina za infuziju mora se primijeniti odmah. Ako se ne primjeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja prije primjene odgovornost su korisnika, a čuvanje uobičajeno ne bi trebalo trajati dulje od 24 sata pri temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

26 ml otopine u bočici od 30 ml, izrađenoj od stakla tipa I i zatvorenoj čepom od klorobutilne gume.

Eksunbi je dostupan u pakiranju sa 1 bočicom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u bočici lijeka Eksunbi ne smije se tresti. Prije primjene otopinu treba vizualno pregledati radi prisutnosti krutih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra, bezbojna do svijetložuta. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice.

Razrjeđivanje

Eksunbi koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti i pripremiti zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Eksunbi koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 4.2, tablicu 1). Jedna bočica lijeka Eksunbi od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba. Koristite samo cijele bočice lijeka Eksunbi.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Eksunbi koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Eksunbi koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice - uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml). Druga je mogućnost upotrijebiti vrećicu za infuziju od 250 ml koja sadrži 0,45 %-tni natrijev klorid za injekciju, USP.
3. Izvucite 26 ml lijeka Eksunbi iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici treba biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije primjene. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, infuziju je potrebno završiti unutar 72 sata od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici pri

sobnoj temperaturi do 30 °C. Ako je potrebno, razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 1 mjeseca i na sobnoj temperaturi do 30 °C dodatnih 72 sata nakon vađenja iz hladnjaka, uključujući razdoblje infuzije.

6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim, sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1858/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: DD mjesec GGGG

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1 κ monoklonsko protutijelo protiv interleukina (IL)-12/23 proizvedeno u staničnoj liniji jajnika kineskog hrčka (engl. *Chinese hamster ovary*, CHO) primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Otopina za injekciju.

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Otopina za injekciju.

Otopina je bistra, bezbojna do svijetložuta i formulirana je s pH-vrijednošću $6,0 \pm 0,3$. Osmolalnost otopine iznosi 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Plak psorijaza

Eksunbi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu reagirali, imaju kontraindikaciju ili ne podnose drugu sistemsku terapiju uključujući ciklosporin, metotreksat (MTX) ili PUVA (psoralen i UVA zračenje) (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska plak psorijaza

Eksunbi je indiciran za liječenje djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu primjereno kontrolirani ili ne podnose drugu sistemsku terapiju ili fototerapiju (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

Eksunbi, primijenjen samostalno ili u kombinaciji s MTX-om, indiciran je za liječenje aktivnog psorijatičnog artritisa u odraslih bolesnika kada odgovor na prethodne nebiološke antireumatske lijekove koji modificiraju tijek bolesti (engl. *disease-modifying anti-rheumatic drug*, DMARD) nije bio odgovarajući (vidjeti dio 5.1).

Crohnova bolest

Eksunbi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α ili koji imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije.

Ulcerozni kolitis

Eksunbi je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa, koji su imali neadekvatan odgovor ili su izgubili odgovor ili nisu podnosili bilo konvencionalnu terapiju ili biološku terapiju ili koji imaju medicinske kontraindikacije za takve terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Eksunbi je namijenjen za primjenu pod vodstvom i nadzorom liječnika s iskustvom u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Eksunbi indiciran.

Eksunbi je dostupan u napunjenim štrcaljkama za supkutanu injekciju u dozi od 45 mg i 90 mg te ga stoga nije moguće primijeniti u pedijatrijskih bolesnika (težine < 60 kg) kojima je potrebna doza manja od pune doze od 45 mg. Za primjenu doza nižih od 45 mg potrebno je upotrijebiti druge lijekove koji sadrže ustekinumab.

Doziranje

Plak psorijaza

Liječenje lijekom Eksunbi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg

Bolesnicima tjelesne težine > 100 kg supkutano se primjenjuje inicijalna doza od 90 mg, nakon čega slijedi nova doza od 90 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Kod tih bolesnika, doza od 45 mg također se pokazala djelotvornom, međutim, doza od 90 mg pokazala je veću djelotvornost (vidjeti dio 5.1, tablicu 4).

Psorijatični artritis (PsA)

Liječenje lijekom Eksunbi preporučuje se započeti supkutanom primjenom inicijalne doze od 45 mg, nakon čega slijedi nova doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana. Alternativno, doza od 90 mg može biti primijenjena kod bolesnika čija je tjelesna težina > 100 kg.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmisliti o prekidu liječenja.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike prilagodba doze nije potrebna (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece s psorijatičnim artritisom mlađe od 18 godina još nisu ustanovljene.

Pedijatrijska plak psorijaza (6 godina i stariji)

Preporučena doza lijeka Eksunbi za pedijatrijsku populaciju tjelesne težine veće od 60 kg prikazana je u nastavku (tablica 1). Eksunbi se mora primijeniti u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica 1: Preporučena doza ustekinumaba za pedijatrijsku psorijazu

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
$\geq 60 - \leq 100$ kg*	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Eksunbi nije dostupan za bolesnike kojima je potrebna manja doza od pune doze od 45 mg. Ako je potrebna druga doza, potrebno je upotrijebiti druge lijekove koji sadrže ustekinumab s kojima se nudi takva opcija.

Nije dostupan dozirni oblik lijeka Eksunbi koji omogućuje doziranje na temelju tjelesne težine za pedijatrijske bolesnike tjelesne težine ispod 60 kg.

Bolesnike tjelesne težine manje od 60 kg potrebno je precizno dozirati na temelju omjera mg/kg upotrebom drugog lijeka koji sadrži ustekinumab, 45 mg otopine za injekciju u bočicama, kojim se omogućuje doziranje na temelju tjelesne težine. Samo se bolesnike koji teže 60 kg ili više može dozirati upotrebom fiksne doze iz napunjene štrcaljke.

Kod bolesnika koji nisu imali odgovor na liječenje u trajanju do 28 tjedana, mora se razmotriti prekid liječenja.

Crohnova bolest i ulcerozni kolitis

U režimu liječenja, prva doza lijeka Eksunbi se primjenjuje intravenski. Za doziranje intravenskog režima doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju.

Prva supkutana primjena lijeka Eksunbi u dozi od 90 mg treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji nisu pokazali adekvatan odgovor u 8 tjedana nakon prve supkutane doze, mogu u to vrijeme primiti drugu supkutanu dozu (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici koji izgube odgovor na doziranje svakih 12 tjedana mogu imati korist od povećanja učestalosti doziranja na svakih 8 tjedana (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

Naknadno se bolesnicima može dati doza svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana sukladno kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene intravenske uvodne doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja primijenjenu svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist, treba razmotriti prekid liječenja.

Imunomodulatori i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Eksunbi. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Eksunbi, kortikosteroidi se mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Ukoliko se kod Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja uz supkutano doziranje svakih 8 tjedana je sigurno i učinkovito.

Stariji (≥ 65 godina)

Za starije bolesnike nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Ispitivanja s ustekinumabom u toj populaciji bolesnika nisu provedena. Ne mogu se dati preporuke o doziranju.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u liječenju Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Eksunbi napunjene štrcaljke od 45 mg i 90 mg primjenjuju se samo supkutanim injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

U slučaju kada liječnik odredi da je primjereno, bolesnici ili njihovi negovatelji mogu sami injicirati lijek Eksunbi nakon što su prošli primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije. Unatoč tome, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje svakog bolesnika. Potrebno je uputiti bolesnike ili njihove negovatelje da primijene propisanu količinu lijeka Eksunbi prema uputstvima navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute kako primijeniti lijek navedene su u uputi o lijeku.

Radi daljnjih uputa o pripremi i posebnim mjerama opreza vezanim uz rukovanje lijekom vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Klinički značajna, aktivna infekcija (npr. aktivna tuberkuloza; vidjeti dio 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Infekcije

Ustekinumab može imati potencijal povećanja rizika infekcija i ponovnog aktiviranja latentnih infekcija. U kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, kod bolesnika koji su primali ustekinumab primijećene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih s ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući atipičnu mikobakterijsku infekciju, meningitis uzrokovan listerijom, upalu pluća uzrokovanu legionelom i nokardiozu), oportunističke gljivične infekcije, oportunističke virusne infekcije (uključujući encefalitis uzrokovan herpes simpleks virusom tipa 2) i parazitske infekcije (uključujući očnu toksoplazmozu).

Mora se biti oprezan kod razmatranja primjene ustekinumaba u bolesnika s kroničnom infekcijom ili rekurentnom infekcijom u anamnezi (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja ustekinumabom u bolesnika se mora procijeniti moguća infekcija

tuberkulozom. Ustekinumab se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje infekcije latentne tuberkuloze mora se započeti prije primjene ustekinumaba. Kod bolesnika s anamnezom latentne tuberkuloze ili aktivne tuberkuloze kod kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja, također se mora razmotriti antituberkulozno liječenje prije početka primjene ustekinumaba. Bolesnici koji primaju ustekinumab moraju se pažljivo nadzirati zbog znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnike se mora uputiti da zatraže liječnički savjet ako se pojave znakovi ili simptomi koji upućuju na infekciju. Ako se razvije ozbiljna infekcija bolesnika se mora pažljivo nadzirati, a ustekinumab se ne smije primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

Imunosupresivi poput ustekinumaba mogu povećati rizik od zloćudnih bolesti. U nekih bolesnika koji su primali ustekinumab u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju bolesnika s psorijazom, razvile su se kožne i ne-kožne maligne bolesti (vidjeti dio 4.8). Rizik od maligne bolesti može biti veći u bolesnika s psorijazom koji su tijekom bolesti bili liječeni drugim biološkim lijekovima.

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili koja nastavljaju liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom liječenja ustekinumabom. Prema tome, mora se biti oprezan kada se razmatra primjena ustekinumaba kod tih bolesnika.

Svi bolesnici, naročito oni stariji od 60 godina, bolesnici s produljenom imunosupresivnom terapijom u povijesti bolesti ili oni koji su bili liječeni PUVA-om, moraju se nadzirati radi pojave raka kože (vidjeti dio 4.8).

Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti

Sistemske

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljene su ozbiljne reakcije preosjetljivosti, u nekim slučajevima nekoliko dana nakon liječenja. Zabilježena je pojava anafilaksije i angioedema. Ako se pojavi anafilaktička ili druge ozbiljne reakcije preosjetljivosti, potrebno je započeti s odgovarajućim liječenjem i primjena ustekinumaba mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet bili su prijavljeni slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička manifestacija je uključivala kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi su uključivali respiratorni zastoj i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena te dijagnoza potvrđena, ukinite ustekinumab te uvedite prikladno liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika s psorijazom koji su bili izloženi lijeku ustekinumabu u postmarketinškom opservacijskom ispitivanju primijećeni su kardiovaskularni događaji koji uključuju infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja ustekinumabom, potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s ustekinumabom. Nisu provedena posebna ispitivanja kod bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe ustekinumabom nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom, mora se prekinuti liječenje ustekinumabom barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti po isteku barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pregledati sažetak opisa svojstava lijeka

za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih pripravaka nakon cijepjenja.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.5 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Bolesnici koji primaju ustekinumab mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje ustekinumabom ne suprimira humoralni imunosni odgovor na pneumokokne polisaharide ili cjepiva protiv tetanusa (vidjeti dio 5.1).

Istovremena imunosupresivna terapija

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost primjene i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju, nije procijenjena. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. Potreban je oprez ako se razmatra istovremena primjena drugih imunosupresiva i ustekinumaba ili kod prijelaza s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Primjena ustekinumaba nije procijenjena kod bolesnika koji su prošli imunoterapiju alergija. Nije poznato može li ustekinumab utjecati na imunoterapiju alergija.

Ozbiljna stanja kože

Nakon liječenja ustekinumabom, u bolesnika s psorijazom bio je prijavljen eksfolijativni dermatitis (vidjeti dio 4.8). Kao dio prirodnog tijeka bolesti, u bolesnika s plak psorijazom može se razviti eritroderma psorijaza, čiji simptomi mogu biti klinički nerazlučivi od onih eksfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju budno pratiti simptome eritroderme psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka nadzora psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje ustekinumabom se mora prekinuti ako se sumnja na reakciju na lijek.

Stanja povezana s lupusom

Slučajevi stanja povezanih s lupusom bili su prijavljeni u bolesnika liječenih ustekinumabom, uključujući kožni eritemski lupus i sindrom sličan lupusu. Ukoliko se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćenima artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti medicinsku pomoć. Ukoliko se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Stariji

Općenito, u kliničkim ispitivanjima primjene u odobrenim indikacijama nisu primijećene razlike u djelotvornosti ili sigurnosti primjene kod bolesnika od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab u usporedbi s mlađim bolesnicima, međutim broj bolesnika od 65 godina i starijih nije dostatan kako bi se utvrdilo jesu li na liječenje odgovorili različito od mlađih bolesnika. Obzirom da općenito postoji veća incidencija infekcija kod starije populacije, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Polisorbat 80

Ustekinumab sadrži 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) ili 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) polisorbata 80 (E433) u jednoj doznoj jedinici, što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se koristiti istovremeno s ustekinumabom.

Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

U populacijskim farmakokinetičkim analizama ispitivanja faze 3, procijenjen je učinak istodobno primijenjenih lijekova koji su najčešće korišteni kod bolesnika s psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo indicija interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Temelj analize bio je da je barem 100 bolesnika (> 5% ispitivane populacije) istovremeno liječeno s tim lijekovima tijekom barem 90% vremena ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena MTX-a, NSAIL-ova, 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida kod bolesnika s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNF α lijekovima kod bolesnika s psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNF α lijekovima i/ili vedolizumabu) kod bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju potrebu za prilagodbama doze u bolesnika koji istodobno primaju supstrate enzima CYP450 (vidjeti dio 5.2).

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost primjene ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove ili fototerapiju nisu ispitivani. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije imao utjecaj na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba. U ispitivanjima Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, nije zabilježeno da istodobna primjena imunosupresiva ili kortikosteroida utječe na sigurnost ili djelotvornost ustekinumaba (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

Prospektivno prikupljeni podaci o srednje velikom broju trudnoća s poznatim ishodima nakon izloženosti ustekinumabu, uključujući više od 450 trudnoća izloženih tijekom prvog tromjesečja, ne ukazuju na povećani rizik od velikih kongenitalnih malformacija kod novorođenčadi.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, razvoj embrija/fetusa, porod ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.

Ustekinumab prolazi kroz posteljicu i otkriven je u serumu dojenčadi koju su rodile bolesnice liječene ustekinumabom tijekom trudnoće. Kliničko značenje toga nije poznato, međutim, rizik od infekcije u dojenčadi izložene ustekinumabu *in utero* može biti povećan nakon rođenja. Kod dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero*, ne preporučuje se primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) tijekom prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino

dojenče, primjena živog cjepiva može se razmotriti ranije, ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature ukazuju da se ustekinumab izlučuje u majčino mlijeko u ljudi u vrlo malim količinama. Nije poznato apsorbira li se ustekinumab sistemski nakon ingestije. Zbog mogućnosti nuspojava na ustekinumab kod dojenčadi, odluku o tome treba li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje ustekinumabom mora se donijeti uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja ustekinumabom za ženu.

Plodnost

Djelovanje ustekinumaba na plodnost u ljudi nije procijenjeno (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Ustekinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave (> 5%) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika s ustekinumabom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima, te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave uz ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksu (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom.

Tablični popis nuspojava

Podaci o sigurnosti primjene opisani u nastavku odražavaju izloženost odraslih bolesnika ustekinumabu u 14 ispitivanja faze II i III u 6710 bolesnika (4135 s psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom tijekom najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili tijekom najmanje 1 godine (3648 bolesnika). 2194 bolesnika s psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bili su izloženi tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika s psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

Tablica 2 daje popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa kod odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti, primjenom sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

Tablica 2. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjeg dišnog sustava, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, dentalne infekcije, herpes zoster, infekcija donjeg dišnog sustava, virusna infekcija gornjeg dišnog sustava, vulvovaginalne gljivične infekcije

Poremećaji imunološkog sustava	Manje često: reakcije preosjetljivosti (uključujući osip, urtikariju) Rijetko: ozbiljne reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju, angioedem)
Psihijatrijski poremećaji	Manje često: depresija
Poremećaji živčanog sustava	Često: omaglica, glavobolja Manje često: paraliza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealna bol Manje često: kongestija nosa Rijetko: alergijski alveolitis, eozinofilna upala pluća Vrlo rijetko: organizirajuća upala pluća*
Poremećaji probavnog sustava	Često: proljev, mučnina, povraćanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često: pruritus Manje često: pustularna psorijaza, ekfolijacija kože, akne Rijetko: ekfolijativni dermatitis, hipersenzitivni vaskulitis Vrlo rijetko: bulozni pemfigoid, kožni eritemski lupus
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često: bol u leđima, mialgija, artralgijska Vrlo rijetko: Sindrom sličan lupusu
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često: umor, eritem na mjestu injekcije, bol na mjestu injekcije Manje često: reakcije na mjestu injekcije (uključujući krvarenje, hematoma, induraciju, oticanje i pruritus), astenija

* Vidjeti odlomak „Sistemske i respiratorne reakcije preosjetljivosti“ u dijelu 4.4

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

U placebom kontroliranim ispitivanjima bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitismom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije bile su istovjetne kod bolesnika liječenih ustekinumabom i onih u placebo skupini. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom, te 1,34 kod bolesnika u placebo skupini. Ozbiljne infekcije javile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja), te 0,03 kod bolesnika u placebo skupini (15 ozbiljnih infekcija u 434 bolesnik-godine praćenja) (vidjeti dio 4.4).

U kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Stopa infekcije je bila 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, a stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (289 ozbiljnih infekcija u 15 227 bolesnik-godina praćenja), a zabilježene ozbiljne infekcije uključivale su upalu pluća, analni apsces, celulitis, divertikulitis, gastroenteritis i virusne infekcije.

U kliničkim ispitivanjima, kod bolesnika s latentnom tuberkulozom koji su istovremeno liječeni izoniazidom, tuberkuloza se nije pojavila.

Maligne bolesti

U placebom kontroliranom razdoblju kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa incidencija malignih bolesti isključujući nemelanomski rak kože bila je 0,11 na 100 bolesnik-godina praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 bolesnika u placebo skupini (1 bolesnik na 434 bolesnik-godine praćenja). Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,43 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (4 bolesnika u 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,46 kod bolesnika u placebo skupini (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranog i nekontroliranog razdoblja kliničkog ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, koje je predstavilo izloženost ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina za ispitivanja psorijatične bolesti, 0,6 godina za ispitivanja Crohnove bolesti i 2,3 godine za ispitivanja ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože prijavljene su kod 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti prijavljena kod bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95% intervala pouzdanosti: 0,73; 1,18], prilagođeno godinama, spolu i rasi). Najčešće zabilježene maligne bolesti, osim nemelanomskog karcinoma kože, bile su karcinom prostate, melanom, kolorektalni karcinom i rak dojke. Incidencija nemelanomskog raka kože bila je 0,46 na 100 bolesnik-godina praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (69 bolesnika na 15 165 bolesnik-godina praćenja). Omjer bolesnika sa bazocelularnim u odnosu na planocelularni karcinom kože (3:1) može se usporediti s omjerom očekivanim u općoj populaciji (vidjeti dio 4.4).

Reakcije preosjetljivosti

Tijekom kontroliranog razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze i psorijatičnog artritisa s ustekinumabom, osip i urtikarija pojedinačno su primijećeni kod < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

Pedijatrijski bolesnici s plak psorijazom u dobi od 6 godina i stariji

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u dvama ispitivanjima faze 3 provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom. Prvo je ispitivanje obuhvatilo 110 bolesnika u dobi od 12 do 17 godina koji su bili liječeni tijekom do 60 tjedana, dok je drugo ispitivanje provedeno u 44 bolesnika u dobi od 6 do 11 godina koji su bili liječeni tijekom do 56 tjedana. Štetni događaji prijavljeni u tim dvama ispitivanjima, iz kojih su dostupni podaci o sigurnosti prikupljeni tijekom razdoblja do godine dana, u načelu su bili slični onima zabilježenima u prethodnim ispitivanjima kod odraslih bolesnika s plak psorijazom.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Jednokratne doze do 6 mg/kg primijenjene su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se nadzirati bolesnika radi praćenja bilo kakvih znakova ili simptoma nuspojava te odmah treba započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori interleukina, ATK oznaka: L04AC05.

Eksunbi je biosličan lijek. Detaljnije informacije dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1k monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskog citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskog interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 s IL-12Rβ1 receptorskim proteinom istaknutim na površini imunih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12Rβ1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće doprinijeti komplementarnoj ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanice koja nosi receptore IL-12 i/ili IL-23. IL-12 i IL-23 su heterodimerni citokini koje izlučuju aktivirane antigen prezentirajuće stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, te oba citokina sudjeluju u imunološkoj funkciji; IL-12 stimulira prirodno ubilačke stanice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4+ T-stanica prema fenotipu T 1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T 17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s bolestima posredovanim imunitetom, kao što su psorijaza, psorijatični artritis, Crohnova bolest i ulcerozni kolitis.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak na psorijazu, na psorijatični artritis, na Crohnovu bolest i na ulcerozni kolitis kroz prekid Th1 i Th17 citokinskih putova koji su u središtu patologije ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući C-Reaktivni Protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su zapažena tijekom održavanja općenito su se zadržala kroz 252 tjedna.

U bolesnika s ulceroznim kolitisom, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih markera uključujući CRP i fekalnog kalprotektina tijekom faze uvođenja, što se zadržalo tijekom faze održavanja i produžetka ispitivanja kroz 200 tjedana.

Imunizacija

Tijekom dugoročnog produžetka Ispitivanja psorijaze 2 (PHOENIX 2), odrasli bolesnici liječeni ustekinumabom najmanje 3,5 godine imali su sličan odgovor protutijela na pneumokokne polisaharide i na cjepiva protiv tetanusa, kao i kontrolna skupina kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine anti-pneumokoknih i anti-tetanus protutijela, a titri protutijela bili su slični kod bolesnika liječenih ustekinumabom i u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (Odrasli bolesnici)

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba je ispitana kod 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja kod bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom i koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivnim lijekom kontrolirano ispitivanje, sa zaslijepljenim procijeniteljem, usporedilo je ustekinumab s etanerceptom u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili su im kontraindicirani ciklosporin, MTX ili PUVA.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika. 53% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemsku terapiju. Bolesnici

randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primili su placebo u tjednima 0 i 4, potom su u tjednima 12 i 16, prešli na primanje ustekinumaba (u dozi od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su ostvarili PASI (engl. *Psoriasis Area and Severity Index*) odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75% u odnosu na početnu vrijednost), ponovno su randomizirani i u tjednu 28 i u tjednu 40 kako bi dobili ili ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u placebo skupinu, ponovno je započela primjena ustekinumaba, prema njihovom početnom planu doziranja, ako im je primijećen gubitak PASI poboljšanja od barem 50% u odnosu na prethodno ostvaren u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika. 61% od tih bolesnika ili nije reagiralo, nije podnosilo ili je imalo kontraindikacije na drugu sistemska terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u tjednima 0 i 4 nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu po primitku placeba u tjednima 0 i 4, prešli su na primanje ustekinumaba (u dozi od 45 mg ili 90 mg) u tjednima 12 i 16. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene lijeka u ispitivanju.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjeno je 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu imali primjeren odgovor na liječenje, koji nisu podnosili liječenje ili im je kontraindicirana druga sistemska terapija. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba s etanerceptom i procijenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12-tjednog, aktivnim lijekom kontroliranog dijela ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom u dozi od 45 mg u tjednima 0 i 4 ili ustekinumabom u dozi od 90 mg u tjednima 0 i 4.

Početne značajke bolesti bile su uglavnom konzistentne između svih liječenih skupina u Ispitivanju psorijaze 1 i 2 s medijanom početnog PASI rezultata od 17 do 18 i medijanom početne zahvaćene površine tijela (engl. *Body Surface Area, BSA*) ≥ 20 , medijanom indeksa dermatološke kvalitete života (engl. *Dermatology Life Quality Index*) DLQI od 10 do 12. Približno jedna trećina (Ispitivanje psorijaze 1) i jedna četvrtina (Ispitivanje psorijaze 2) ispitanika imala je psorijatični artritis (PsA). Slična težina bolesti primjećena je također i u Ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bio je omjer bolesnika koji su u tjednu 12 postigli odgovor na terapiju PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablicu 3 i 4).

Tablica 3. Sažetak kliničkog odgovora u Ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i Ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	Tjedan 12 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)			Tjedan 28 3 doze (Tjedan 0, Tjedan 4 i Tjedan 16)	
	placebo	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Ispitivanje psorijaze 1					
Broj randomiziranih bolesnika	255	255	256	250	243
PASI 50 odgovor N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 odgovor N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b pročišćenog ili minimalnog N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 odgovor N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 odgovor N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)

Ispitivanje psorijaze 2					
Broj randomiziranih bolesnika	410	409	411	397	400
PASI 50 odgovor N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 odgovor N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 odgovor N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b pročišćenog ili minimalnog N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Broj bolesnika ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 odgovor N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Broj bolesnika > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 odgovor N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s placebom (PBO).

^b PGA = (engl. *Physician Global Assessment*) Globalna procjena liječnika.

Tablica 4. Sažetak kliničkog odgovora u Tjednu 12 u Ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (Tjedan 0 i Tjedan 4)	
		45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	347	209	347
PASI 50 odgovor N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 odgovor N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 odgovor N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGAb pročišćenog ili minimalnog N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Broj bolesnika ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 odgovor N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Broj bolesnika > 100 kg	96	58	103
PASI 75 odgovor N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 za ustekinumab 45 mg ili 90 mg u usporedbi s etanerceptom.

^b p = 0,012 za ustekinumab 45 mg u usporedbi s etanerceptom.

U Ispitivanju psorijaze 1, održavanje PASI vrijednosti 75 znatno je bolje uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem (p < 0,001). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. U 1. godini (52. tjedan), 89% bolesnika ponovno randomiziranih na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi sa 63% bolesnika ponovno randomiziranih na primanje placeba (prekid liječenja) (p < 0,001). U 18. mjesecu (76. tjedan), 84% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je odgovor PASI 75, u usporedbi s 19% bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). U 3. godini (148. tjedan), 82% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja, imalo je odgovor PASI 75. U 5. godini (244. tjedan), 80% bolesnika koji su ponovno randomizirani na održavanje liječenja imalo je PASI odgovor 75.

Kod bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i kojima je početni režim liječenja ustekinumabom ponovno iniciran nakon gubitka ≥ 50% PASI vrijednosti, nakon ponovnog početka terapije u roku od 12 tjedana, kod 85% bolesnika PASI odgovor iznosio je 75.

U Ispitivanju psorijaze 1, u tjednu 2 i tjednu 12, pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti dermatološkog indeksa kvalitete života (DLQI) u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo kroz tjedan 28. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u Ispitivanju psorijaze 2 u tjednu 4 i 12, a zadržalo se tijekom tjedna 24. U Ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), zbirnih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža, također su bila značajna u svakoj skupini

liječenju ustekinumabom ako se usporedi s placebom. U Ispitivanju psorijaze 2, bolnička skala anksioznosti i depresije (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS), te upitnik radnih ograničenja (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenju ustekinumabom u usporedbi s placebom.

Psorijatični artritis (PsA) (Odrasli bolesnici)

Za ustekinumab se pokazalo da poboljšava znakove i simptome, fizičku funkciju i kvalitetu života vezanu uz zdravlje, te da smanjuje stopu progresije oštećenja perifernih zglobova u odraslih bolesnika s aktivnim PsA.

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba procijenjena je kod 972 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečeni zglobovi i ≥ 5 bolni zglobovi) usprkos terapiji nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAIL) ili antireumatskim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti (DMARD). U ovim ispitivanjima, PsA je bolesnicima dijagnosticiran prije najmanje 6 mjeseci. Uključeni su bolesnici svih podskupina PsA, uključujući poliartikularni artritis bez prisustva reumatoidnih nodula (39%), spondilitis sa perifernim artritisom (28%), asimetrični periferni artritis (21%), distalnu interfalangealnu zahvaćenost (12%), te artritis mutilans (0,5%). Više od 70% u oba ispitivanja na početku je imalo entezitis, a 40% bolesnika daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom u dozi od 45 mg, 90 mg ili placebom, primijenjenim supkutano u 0. i 4. tjednu, a potom svakih 12 tjedana. Oko 50% bolesnika nastavilo je liječenje stabilnom dozom MTX-a (≤ 25 mg/tjedan).

U ispitivanju PsA 1 (PSUMMIT I) i PsA 2 (PSUMMIT II), 80% odnosno 86% bolesnika, prethodno je bilo liječeno DMARD-ovima. U ispitivanju 1, prethodno liječenje anti-(TNF) α lijekovima nije bilo dozvoljeno. U Ispitivanju 2, većina bolesnika (58%, $n=180$) prethodno je liječena s jednim ili više anti-TNF α lijekova, od kojih je preko 70% prekinulo anti-TNF α liječenje zbog neučinkovitosti ili netolerancije u bilo koje doba.

Znakovi i simptomi

Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerenju aktivnosti bolesti u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Primarna mjera ishoda bila je postotak bolesnika koji su u 24. tjednu dostigli odgovor 20 prema Američkom reumatološkom društvu (engl. *American College of Rheumatology*, ACR). Ključni rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 5 u nastavku.

Tablica 5 Broj bolesnika koji su dostigli klinički odgovor u ispitivanjima psorijatičnog artritisa 1 (PSUMMIT I) i 2 (PSUMMIT II) u 24. tjednu

	Ispitivanje psorijatičnog artritisa 1			Ispitivanje psorijatičnog artritisa 2		
	placebo	45 mg	90 mg	placebo	45 mg	90 mg
Broj randomiziranih bolesnika	206	205	204	104	103	105
ACR 20 odgovor, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 odgovor, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 odgovor, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Broj bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 odgovor, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 odgovor, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Kombinirani PASI 75 i ACR 20 odgovor, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a

Broj bolesnika s ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 odgovor, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Broj bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 odgovor, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Broj bolesnika s > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 odgovor, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Broje bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 odgovor, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c $p = \text{NS}$

^d Broj bolesnika sa zahvaćenošću kože psorijazom $\geq 3\%$ površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 su se nastavili poboljšavati ili su zadržani kroz 52 tjedna (PsA Ispitivanje 1 i 2) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1). U PsA Ispitivanju 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postignuti su za 57% uz 45 mg odnosno 64% uz 90 mg. U PsA Ispitivanju 2, ACR 20 odgovori u 52. tjednu postignuti su za 47% uz 45 mg odnosno 48% uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su dostigli modificirani odgovor PsA prema kriterijima PsARC (engl. *PsA response criteria*) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu PsARC odgovori zadržali su se kroz 52 i 100 tjedana. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis sa perifernim artritisom, pokazali su 50% i 70%-tno poboljšanje u BASDAI bodovima (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični i u bolesnika koji su istodobno primali i u bolesnika koji nisu istodobno primali MTX, te su se održali kroz 52 i 100 tjedana. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNF α lijekovima koji su primili ustekinumab dostigli su bolji odgovor u odnosu na placebo skupinu u 24. tjednu (ACR 20 odgovor u 24. tjednu za 45 mg odnosno 90 mg bio je 37% odnosno 34%, u usporedbi s placebom 15%; $p < 0,05$), a odgovori su se održali kroz 52 tjedna.

Kod bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u PsA ispitivanju 1, zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U PsA ispitivanju 2, značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis primijećeno je u skupini koja je primala ustekinumab u dozi od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova entezitisa i daktilitisa održali su se kroz 52 i 100 tjedana.

Radiografski odgovor

Strukturna oštećenja u obje šake i u stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharp-ovog boda (vdH-S score), modificirano za PsA uz dodavanje distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz oba PsA Ispitivanja 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajan pad brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno

promjenom u odnosu na početnu vrijednost do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S bodu (srednja vrijednost $\pm$ SD bod bio je $0,97 \pm 3,85$ u placebo skupini u usporedbi s $0,40 \pm 2,11$ i $0,39 \pm 2,40$ u skupini s 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba. Ovaj učinak bio je potaknut PsA Ispitivanjem 1. Smatra se da se učinak pokazao bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a, te se održao kroz 52 tjedna (integrirana analiza) i 100 tjedana (PsA Ispitivanje 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem

Bolesnici liječeni ustekinumabom, pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji koje je procijenjeno putem HAQ-DI upitnika (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI bodovima $\geq 0,3$ od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI bodova u odnosu na početne, održalo se kroz 52 i 100 tjedana. Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI bodova u skupinama s ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo kroz 52 i 100 tjedana. U PsA ispitivanju 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u FACIT-F bodovima (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*) u skupinama koje su primale ustekinumab kada se uspoređuje s placebom u 24. tjednu. Omjer bolesnika koji su dostigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bilo značajno veće u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT bodova održana su kroz 52 tjedna.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumab u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s juvenilnim idiopatskim artritismom (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Pedijatrijska plak psorijaza

Ustekinumab je pokazao poboljšanje znakova i simptoma, te kvalitete života povezane sa zdravljem kod pedijatrijskih bolesnika s plak psorijazom u dobi od 6 godina i starijih.

Adolescentni bolesnici (12 - 17 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitivana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili ili placebo ($n = 37$), ili preporučenu dozu ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; $n = 36$) ili polovinu preporučene doze ustekinumaba ($n = 37$) u obliku supkutane injekcije u 0. i 4. tjednu, a zatim je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana (q12w). U 12. tjednu, bolesnici liječeni placebom prešli su na primanje ustekinumaba.

Bolesnici s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10%, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, su bili prikladni za ispitivanje. Približno 60% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 11% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarna mjera ishoda uključivala je PASI 75, PASI 90, promjenu u odnosu na početnu vrijednost dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (engl. *Children's Dermatology Life Quality Index CDLQI*), promjenu u odnosu na početnu vrijednost skale ukupnog rezultata PedsQL (engl. *Paediatric Quality of Life Inventory*) u 12. tjednu. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno veće poboljšanje psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem, u usporedbi s placebom (tablica 6).

Nakon prve primjene ispitivanog pripravka, svim bolesnicima je praćena djelotvornost liječenja do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA skor čist (0) ili minimalan (1) i udjelom postignutog PASI 75 pokazao je odvajanje skupina liječenih ustekinumabom i placebom prilikom prve posjete nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su kroz 52. tjedan (tablica 6).

Tablica 6: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. i 52. tjednu

Ispitivanje pedijatrijske psorijaze (CADMUS) (dob od 12 do 17 godina)			
	12. tjedan		52. tjedan
	Placebo	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)	N (%)
Broj randomiziranih bolesnika	37	36	35
PGA			
PGA čist (0) ili minimalan (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA čist (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 odgovor	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 odgovor	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 odgovor	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI 0 ili 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Promjena u odnosu na početnu vrijednost Srednja vrijednost (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001^b CDLQI: CDLQI je dermatološki uređaj za procjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 indicira da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.^c p = 0,002^d PedsQL: PedsQL Zbroj ukupne skale je općenita mjera kvalitete života povezana sa zdravljem, razvijena za primjenu u djece i adolescenata. Za placebo skupinu u 12. tjednu, N = 36^e p = 0,028

Tijekom placebom kontroliranog razdoblja kroz 12. tjedan, djelotvornost u primarnoj mjeri ishoda (69,4% odnosno 67,6%) je općenito bila usporediva u obje skupine, s preporučenom dozom i s polovinom preporučene doze, premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu za višu razinu kriterija učinkovitosti (npr. PGA čisti (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna, djelotvornost je općenito bila više i bolje održana u skupini koja je primala preporučenu dozu u usporedbi sa skupinom koja je primala polovinu preporučene doze u kojoj je češće zabilježen skroman gubitak djelotvornosti prema kraju svakog 12 tjednog intervala primjene. Sigurnosni profil preporučene doze i polovine preporučene doze bili su usporedivi.

Djeca (6 - 11 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 3 s jednom ispitivanom skupinom (CADMUS Jr.). Bolesnici su bili liječeni preporučenom dozom ustekinumaba (vidjeti dio 4.2; n = 44), koja se primjenjivala supkutanim injekcijom u 0. i 4. tjednu, a zatim svakih 12 tjedana.

U ispitivanju su mogli sudjelovati bolesnici koji su imali PASI ≥ 12 i PGA ≥ 3 te zahvaćenost od najmanje 10% tjelesne površine i koji su bili kandidati za sistemska terapija ili fototerapiju. Približno 43% bolesnika bilo je prethodno izloženo konvencionalnoj sistemskoj terapiji ili fototerapiji. Približno 5% bolesnika bilo je prethodno izloženo biološkim lijekovima.

Primarna mjera ishoda bio je udio bolesnika koji su do 12. tjedna postigli PGA skor čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su PASI 75, PASI 90 i promjenu vrijednosti

dječjeg dermatološkog indeksa kvalitete života (CDLQI) od početka ispitivanja do 12. tjedna. U 12. tjednu ispitanici liječeni ustekinumabom postigli su klinički značajna poboljšanja psorijaze i kvalitete života povezane sa zdravljem (tablica 7).

U svih je bolesnika praćena djelotvornost liječenja tijekom razdoblja do 52 tjedna nakon prve primjene ispitivanog lijeka. Udio bolesnika kod kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA skor čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3%. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) je opažena već u 4. tjednu, pri prvom posjetu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA skor 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja PGA, PASI i CDLQI rezultata održala su se do 52. tjedna (tablica 7).

Tablica 7: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje kod pedijatrijske psorijaze (CADMUS Jr.) (dob od 6 do 11 godina)		
	12. tjedan	52. tjedan
	Preporučena doza ustekinumaba	Preporučena doza ustekinumaba
	N (%)	N (%)
Uključeni bolesnici	44	41
PGA		
PGA čist (0) ili minimalan (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA čist (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 odgovor	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 odgovor	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 odgovor	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Bolesnici koji su na početku ispitivanja imali CDLQI > 1	(N=39)	(N=36)
CDLQI 0 ili 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: CDLQI je dermatološki alat za ocjenu utjecaja problema s kožom na kvalitetu života povezanu sa zdravljem u pedijatrijskoj populaciji. CDLQI 0 ili 1 znači da nema utjecaja na kvalitetu života djeteta.

Crohnova bolest

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba bila je ocijenjena u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana, multicentrična ispitivanja u odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (Indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index* CDAI] skor od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički razvojni program sastojao se od dva ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI) što je predstavljalo 52 tjedna terapije.

Ispitivanja uvodnog liječenja uključila su 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) bolesnika. Primarna mjera ishoda za oba ispitivanja uvodnog liječenja bila je udio bolesnika s kliničkim odgovorom (definirano kao smanjenje CDAI skora od ≥ 100 bodova) u 6. tjednu. Podaci djelotvornosti bili su prikupljeni i analizirani do 8. tjedna za oba ispitivanja. Istodobne doze oralnih kortikosteroida, imunomodulatora, aminosalicilata i antibiotika bile su dozvoljene i 75% bolesnika nastavilo je primati barem jedan od tih lijekova. U oba ispitivanja, bolesnici su bili randomizirani na jednu intravensku primjenu, bilo preporučene doze određene prema tjelesnoj težini (engl. *tiered dose*) od otprilike 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju), bilo fiksne doze od 130 mg ustekinumaba ili placeba u 0. tjednu.

U bolesnika u UNITI-1 ispitivanju, prethodna anti-TNF α terapija je bila neuspješna ili je bolesnici nisu podnosili. Otprilike 48% bolesnika imalo je 1 neuspješnu prethodnu anti-TNF α terapiju, a 52% imalo je neuspješne 2 ili 3 prethodne anti-TNF α terapije. U ovom ispitivanju, 29,1% bolesnika imalo

je neadekvatan inicijalni odgovor (primarno nisu odgovorili), 69,4% ih je odgovorilo ali su izgubili odgovor (sekundarno nisu odgovorili), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

Bolesnici u UNITI-2 imali su barem jednu neuspješnu konvencionalno terapiju, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, te prethodno ili nisu primili anti-TNF- α terapiju (68,6%) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju koja je bila uspješna (31,4%).

I u UNITI-1 i UNITI-2, značajno veći udio bolesnika bili su s kliničkim odgovorom i remisijom u skupini liječenoj ustekinumabom u usporedbi s placebom (tablica 8). Klinički odgovor i remisija bili su značajni već u 3. tjednu u bolesnika liječenih ustekinumabom i nastavili su se poboljšavati do 8. tjedna. U ovim ispitivanjima uvodnog liječenja, djelotvornost je bila viša i bolje se održala u skupini s dozama određenima prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom s dozom od 130 mg, te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 8: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u UNITI-1 i UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Preporučena doza ustekinumaba N = 249	Placebo N = 209	Preporučena doza ustekinumaba N = 209
Klinička remisija, 8. tjedan	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinički odgovor (100 bodova), 6. tjedan	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinički odgovor (100 bodova), 8. tjedan	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
Odgovor od 70 bodova, 3. tjedan	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
Odgovor od 70 bodova, 6. tjedan	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

Odgovor od 70 bodova definiran je kao smanjenje CDAI skora za barem 70 bodova

* Neuspješno liječenje anti-TNF α terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Ispitivanje terapije održavanja (IM-UNITI), ocijenilo je 388 bolesnika koji su postigli klinički odgovor od 100 bodova u 8. tjednu uvodnog liječenja s ustekinumabom u ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2. Bolesnici su bili randomizirani u skupine koje su primale supkutani režim održavanja od bilo 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placebo tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje održavanja, vidjeti dio 4.2).

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebo skupinom u 44. tjednu (vidjeti tablicu 9).

Tablica 9: Održavanje kliničkog odgovora i remisije u IM-UNITI (44. tjedan ; 52 tjedna od započinjanja uvodne doze)

	Placebo* N = 131 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 128 [†]	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 129 [†]
Klinička remisija	36%	53% ^a	49% ^b
Klinički odgovor	44%	59% ^b	58% ^b
Klinička remisija bez kortikosteroida	30%	47% ^a	43% ^c

Klinička remisija u bolesnika:			
U remisiji na početku terapije održavanja	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3002 [†]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
Koji prethodno nisu primali anti-TNF α terapiju	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
Koji su ušli iz ispitivanja CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klinička remisija je definirana kao CDAI skor < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje u CDAI skoru za barem 100 bodova ili bivanje u kliničkoj remisiji

* Placebo skupina se sastojala od bolesnika koji su odgovorili na ustekinumab i bili randomizirani u skupinu koja je primila placebo na početku terapije održavanja.

[†] Bolesnici koji su imali klinički odgovor na ustekinumab od 100 bodova na početku terapije održavanja

[‡] Bolesnici u kojih je konvencionalna terapija bila neuspješna, ali ne i anti-TNF α terapija

[§] Bolesnici koji su refraktorni/netolerantni na anti-TNF α terapiju

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c nominalno značajno ($p < 0,05$)

U IM-UNITI, kod 29 od 129 bolesnika nije održan odgovor na ustekinumab kod liječenja svakih 12 tjedana i bila je dozvoljena prilagodba doze kako bi primili ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI skor ≥ 220 bodova i povećanje ≥ 100 bodova u odnosu na CDAI skor na početku. U tih bolesnika, klinička remisija bila je postignuta u 41,4% bolesnika 16 tjedana nakon prilagodbe doze.

Bolesnici koji nisu imali klinički odgovor na uvođenje ustekinumaba u 8. tjednu ispitivanja uvodnog liječenja UNITI-1 i UNITI-2 (476 bolesnika) ušli su u ne-randomizirani dio ispitivanja terapije održavanja (IM-UNITI) i tada su primili ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5% bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati doziranje održavanja svakih 8 tjedana; među tim bolesnicima s kontinuiranim doziranjem održavanja, većina je zadržala odgovor (68,1%) i postiglo je remisiju (50,2%) u 44. tjednu, u udjelima koji su slični bolesnicima koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji su odgovorili na uvođenje ustekinumaba i koji su bili randomizirani u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 je naknadno izgubilo odgovor i primalo ustekinumab u dozi od 90 mg supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor i koji su ponovno nastavili primati ustekinumab, napravili su to unutar 24 tjedna od uvođenja infuzije. Od tog 51 bolesnika, 70,6% postiglo je klinički odgovor i 39,2% postiglo je kliničku remisiju 16 tjedana nakon primanja prve supkutane doze ustekinumaba.

U IM-UNITI, bolesnici koji su završili ispitivanje unutar 44 tjedna, ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u i koji su bili liječeni ustekinumabom tijekom produžetka ispitivanja, klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252 tjedna za obje skupine bolesnika, bolesnike koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i bolesnike koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 5 godina nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika u podispitivanju s početnom vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti koja je zadovoljavala uvjete. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenom skoru težine endoskopski utvrđene bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitni skor 5 ileo-kolonaičnih segmenata na prisutnost/veličinu ulkusa, udio površine sluznice prekriven ulkusima, udio površine sluznice zahvaćen bilo kakvim drugim lezijama i prisutnost/tip

suženja/striktura. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD skoru bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab ($n = 155$, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u placebo skupini ($n = 97$, srednja vrijednost promjena = -0,7, $p = 0,012$).

Odgovor fistule

U podskupini bolesnika s fistulama iz kojih izlazi sadržaj na početku (8,8%; $n = 26$), 12/15 (80%) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistule tijekom 44 tjedna (definirano kao $\geq 50\%$ smanjenje broja fistula iz kojih izlazi sadržaj u odnosu na početne vrijednosti ispitivanja uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5%) izloženih placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem bila je ocijenjena pomoću upitnika za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (engl. *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ) i SF-36 upitnika za procjenu zdravlja. U 8. tjednu, bolesnici koji su primali ustekinumab pokazali su statistički značajno veća i klinički značajna poboljšanja ukupnog IBDQ skora i SF-36 zbirnog skora mentalne komponente i u UNITI-1 i UNITI-2, i SF-36 zbirnog skora fizičke komponente u UNITI-2, u usporedbi s placebo. Ova poboljšanja bila su općenito bolje održana u bolesnika liječenih ustekinumabom u IM-UNITI ispitivanju do 44. tjedna, u usporedbi s placebo. Poboljšanje kvalitete života povezano sa zdravljem općenito je bilo održano tijekom produžetka ispitivanja do 252 tjedna.

Ulcerozni kolitis

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocjenjivale su se u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana multicentrična ispitivanja u odraslim bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivnog ulceroznog kolitisa (Mayo rezultat 6 - 12; endoskopski podrezultat ≥ 2). Klinički razvojni program sastojao se od jednog ispitivanja intravenske primjene uvodnog liječenja (UNIFI-I) u trajanju do 16 tjedana, nakon čega je uslijedilo randomizirano ispitivanje supkutane primjene terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (UNIFI-M), što je činilo najmanje 52 tjedna liječenja.

Prikazani rezultati za djelotvornost iz ispitivanja UNIFI-I i UNIFI-M temeljili su se na središnjoj ocjeni endoskopskih nalaza.

U ispitivanje UNIFI-I bio je uključen 961 bolesnik. Primarna mjera ishoda u ispitivanju uvodnog liječenja bio je udio ispitanika koji su postigli kliničku remisiju do 8. tjedna. Bolesnici su bili randomizirani na jednokratnu intravensku primjenu ustekinumaba, bilo u preporučenoj dozi određenoj na temelju tjelesne težine koja je iznosila približno 6 mg/kg (vidjeti tablicu 1, dio 4.2), bilo u fiksnoj dozi od 130 mg, ili na primanje placeba u 0. tjednu.

Istodobna primjena oralnih kortikosteroida, imunomodulatora i aminosalicilata bila je dopuštena pa je 90% bolesnika nastavilo primati najmanje jedan od tih lijekova. Uključeni bolesnici morali su prethodno biti neuspješno liječeni konvencionalnom terapijom (kortikosteroidima ili imunomodulatorima) ili najmanje jednim biološkim lijekom (antagonistom TNF α i/ili vedolizumabom). Četrdeset i devet posto (49%) bolesnika bilo je neuspješno liječeno konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom (među kojima 94% prethodno nije bilo liječeno biološkim lijekovima). Pedeset i jedan posto (51%) bolesnika bilo je neuspješno liječeno biološkom terapijom ili je nije podnosilo. Približno 50% bolesnika imalo je najmanje 1 neuspješnu prethodnu anti-TNF α terapiju (od kojih 48% nije ostvarilo primarni odgovor), a njih 17% bilo je neuspješno liječeno najmanje jednom anti-TNF α terapijom i vedolizumabom.

U ispitivanju UNIFI-I, u 8. tjednu je u kliničkoj remisiji bio značajno veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom nego onih koji su primili placebo (tablica 10). Već u 2. tjednu, odnosno pri prvom planiranom posjetu u sklopu ispitivanja, kao i pri svakom sljedećem posjetu, veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom nego onih koji su primili placebo nije imao rektalno krvarenje ili je postigao normalnu učestalost pražnjenja crijeva. Značajne razlike između liječenja ustekinumabom i placeba s obzirom na djelomičan Mayo rezultat i simptomatsku remisiju opažene su već u 2. tjednu.

Djelotvornost s obzirom na odabrane mjere ishoda bila je veća u skupini koja je primila dozu određenu prema tjelesnoj težini (6 mg/kg) nego u onoj koja je primila dozu od 130 mg, te se stoga za intravensku uvodnu dozu preporučuje doziranje prema tjelesnoj težini.

Tablica 10: Sažetak ključnih ishoda za djelotvornost u ispitivanju UNIFI-I (8. tjedan)

	Placebo N = 319	Preporučena doza ustekinumaba[£] N = 322
Klinička remisija*	5%	16% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinički odgovor [§]	31%	62% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNF α i vedolizumabom	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Cijeljenje sluznice [†]	14%	27% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Simptomatska remisija [‡]	23%	45% ^b
Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice [‡]	8%	21% ^b

[£] Doza infuzije ustekinumaba određena prema režimu doziranja na temelju tjelesne težine opisanom u *tablici 1*.

* Klinička remisija definirana je kao Mayo rezultat ≤ 2 boda i nijedan pojedinačni podrezultat > 1 .

§ Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

¥ Antagonist TNF α i/ili vedolizumab.

† Cijeljenje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1.

‡ Simptomatska remisija definirana je kao Mayo podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1 i podrezultat za rektalno krvarenje 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice definirana je kao podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^c Nominalno značajno ($p < 0,05$)

U ispitivanju UNIFI-M ocjenjivala su se 523 bolesnika koja su u ispitivanju UNIFI-I postigla klinički odgovor nakon primjene jedne intravenske doze ustekinumaba. Bolesnici su bili randomizirani na primanje supkutane terapije održavanja, koja se sastojala od primjene 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana, 90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana ili placeba tijekom 44 tjedna (za preporučeno doziranje za terapiju održavanja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Eksunbi otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki).

U 44. tjednu je u kliničkoj remisiji bio značajno veći udio bolesnika u obje skupine liječene ustekinumabom nego u onoj koja je primala placebo (vidjeti tablicu 11).

Tablica 11: Sažetak ključnih mjera ishoda za djelotvornost u ispitivanju UNIFI-M (44. tjedan; 52 tjedna od početka primjene uvodne doze)

	Placebo* N = 175	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 176	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 172
Klinička remisija**	24%	44% ^a	38% ^b
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNFα i vedolizumabom	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
Održan klinički odgovor tijekom 44 tjedna [§]	45%	71% ^a	68% ^a
U bolesnika neuspješno liječenih konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
U bolesnika neuspješno liječenih biološkom terapijom [¥]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
U bolesnika neuspješno liječenih antagonistima TNFα i vedolizumabom	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Cijeljenje sluznice [†]	29%	51% ^a	44% ^b
Održan klinički odgovor tijekom 44 tjedna [£]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Klinička remisija bez kortikosteroida [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Dugotrajna remisija [‡]	35%	57% ^c	48% ^d
Simptomatska remisija [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Nakon odgovora na intravensku dozu ustekinumaba.

** Klinička remisija definirana je kao Mayo rezultat ≤ 2 boda i nijedan pojedinačni podrezultat > 1 .

§ Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog Mayo rezultata za $\geq 30\%$ i ≥ 3 boda, uz smanjenje početnog podrezultata za rektalno krvarenje za ≥ 1 bod ili podrezultat za rektalno krvarenje 0 ili 1.

¥ Antagonist TNFα i/ili vedolizumab.

† Cijeljenje sluznice definirano je kao Mayo endoskopski podrezultat 0 ili 1.

£ Održana klinička remisija tijekom 44 tjedna definirana je kao klinička remisija od početka terapije održavanja do 44. tjedna u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji na početku terapije održavanja.

€ Klinička remisija bez kortikosteroida definirana je kao klinička remisija u bolesnika koji ne prima kortikosteroide u 44. tjednu.

‡ Dugotrajna remisija definirana je kao djelomična remisija prema Mayo rezultatu pri $\geq 80\%$ svih posjeta prije 44. tjedna i djelomična remisija prema Mayo rezultatu pri posljednjem posjetu (44. tjedan).

‡ Simptomatska remisija definira se kao Mayo podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1 i podrezultat za rektalno krvarenje 0.

‡ Kombinacija simptomatske remisije i cijeljenja sluznice definirana je kao podrezultat za učestalost pražnjenja crijeva 0 ili 1, podrezultat za rektalno krvarenje 0 i endoskopski podrezultat 0 ili 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Nominalno značajno ($p < 0,001$)

^d Nominalno značajno ($p < 0,05$)

^e Nije statistički značajno

Koristan učinak ustekinumaba na klinički odgovor, cijeljenje sluznice i kliničku remisiju opažen je tijekom uvodnog liječenja i terapije održavanja i u bolesnika koji su bili neuspješno liječeni konvencionalnom, ali ne i biološkom terapijom i u bolesnika koji su imali najmanje jednu neuspješnu

prethodnu terapiju antagonistima TNF α , uključujući bolesnike bez primarnog odgovora na liječenje antagonistima TNF α . Koristan je učinak opažen i kod primjene uvodnog liječenja u bolesnika koji su bili neuspješno liječeni najmanje jednom prethodnom terapijom antagonistima TNF α i vedolizumabom. Međutim, broj bolesnika u toj podskupini bio je premalen da bi se mogli donijeti konačni zaključci o korisnom učinku u toj skupini tijekom terapije održavanja.

Bolesnici koji su do 16. tjedna odgovorili na uvodno liječenje ustekinumabom

Bolesnici liječeni ustekinumabom koji nisu postigli odgovor do 8. tjedna ispitivanja UNIFI-I primili su supkutanu dozu od 90 mg ustekinumaba u 8. tjednu (36% bolesnika). Od tih je bolesnika njih 9% koji su prvobitno bili randomizirani na preporučenu uvodnu dozu postiglo kliničku remisiju, a njih 58% klinički odgovor do 16. tjedna.

Bolesnici koji nisu postigli klinički odgovor na uvodno liječenje ustekinumabom do 8. tjedna ispitivanja UNIFI-I, ali su postigli odgovor do 16. tjedna (157 bolesnika), uključeni su u nerandomizirani dio ispitivanja UNIFI-M tijekom kojega su nastavili primati terapiju održavanja svakih 8 tjedana; među tim je bolesnicima većina (62%) imala održan odgovor, a njih 30% postiglo je remisiju u 44. tjednu.

Produžetak ispitivanja

U UNIFI ispitivanju, bolesnici koji su završili ispitivanje tijekom 44 tjedna bili su prikladni za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Između 400 bolesnika koji su ušli u i bili liječeni ustekinumabom svakih 12 ili 8 tjedana u produžetku ispitivanja, simptomatska remisija se općenito održala do 200 tjedana za bolesnike za koje konvencionalna terapija nije bila uspješna (ali ne biološka terapija) i one za koje biološka terapija nije bila uspješna, uključujući one za koje nije bio uspješan ni anti-TNF ni vedolizumab. Među bolesnicima koji su 4 godine primali terapiju ustekinumabom i koji su ocijenjeni korištenjem punog Mayo rezultata u 200. tjednu održavanja, 74,2% (69/93) i 68,3% (41/60) ih je održalo cijeljenje sluznice odnosno kliničku remisiju.

Analiza sigurnosti koja je uključivala 457 bolesnika (1289,9 osoba-godina) praćenih do 220 tjedana je između 44. i 220. tjedna pokazala sigurnosni profil koji je bio usporediv s onim opaženim do 44. tjedna.

U ovom produžetku ispitivanja uz liječenje u trajanju do 4 godine nisu utvrđeni nikakvi novi problemi vezani uz sigurnost primjene lijeka u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Normalizacija endoskopskih nalaza

Normalizacija endoskopskih nalaza definirala se kao Mayo endoskopski podrezultat 0, a opažena je već u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I. U 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M normalizaciju je postiglo 24% bolesnika liječenih ustekinumabom svakih 12 tjedana, 29% bolesnika liječenih ustekinumabom svakih 8 tjedana te 18% bolesnika koji su primali placebo.

Histološko i histo-endoskopsko cijeljenje sluznice

Histološko cijeljenje (koje se definiralo kao infiltracija neutrofila u < 5% kriпти, izostanak oštećenja kriпти te izostanak erozija, ulceracija i granuloma) ocjenjivalo se u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I i 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M. U 8. tjednu, nakon primjene jednokratne intravenske uvodne doze, udio bolesnika koji su postigli histološko cijeljenje bio je značajno veći u skupini koja je primila preporučenu dozu lijeka (36%) nego u onoj koja je primila placebo (22%). Taj se učinak održao do 44. tjedna, kada je opaženo značajno više bolesnika koji su postigli histološko cijeljenje u skupinama koje su primale ustekinumab svakih 12 tjedana (54%) i svakih 8 tjedana (59%) nego u skupini koja je primala placebo (33%).

Histo-endoskopsko cijeljenje sluznice kao kombinirana mjera ishoda koja se definirala kao ispitanici koji su postigli i cijeljenje sluznice i histološko cijeljenje ocjenjivala se u 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I i 44. tjednu ispitivanja UNIFI-M. U 8. tjednu zabilježeno je značajno poboljšanje histo-endoskopskog cijeljenja sluznice u bolesnika koji su primili ustekinumab u preporučenoj dozi (18%) u usporedbi s onima koji su primili placebo (9%). U 44. tjednu opaženo je održanje tog učinka, uz značajno više

bolesnika koji su postigli histo-endoskopsko cijeljenje sluznice u skupinama koje su primale ustekinumab svakih 12 tjedana (39%) i svakih 8 tjedana (46%) nego u skupini koja je primala placebo (24%).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Kvaliteta života povezana sa zdravljem ocjenjivala se upitnikom za procjenu kvalitete života bolesnika s upalnim bolestima crijeva (IBDQ), upitnikom SF-36 i europskim upitnikom o kvaliteti života EuroQoL-5D (EQ-5D).

U 8. tjednu ispitivanja UNIFI-I u bolesnika koji su primili ustekinumab zabilježena su značajno veća i klinički važna poboljšanja ukupnog IBDQ rezultata te rezultata upitnika EQ-5D i EQ-5D VAS, kao i zbirnog rezultata za mentalnu i fizičku komponentu upitnika SF-36 u odnosu na bolesnike koji su primili placebo. Ta su se poboljšanja u bolesnika liječenih ustekinumabom održala do 44. tjedna ispitivanja UNIFI-M. Poboljšanje kvalitete života povezane sa zdravljem mjereno prema IBDQ i SF-36 upitnicima općenito se održalo tijekom produžetka do 200 tjedana.

U usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, u onih liječenih ustekinumabom opažena su značajno veća poboljšanja radne produktivnosti, utvrđena na temelju većeg smanjenja ukupnog rezultata za narušenu radnu sposobnost i sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti prema upitniku WPAI-GH.

Hospitalizacija i kirurški zahvati povezani s ulceroznim kolitisom

Tijekom 8 tjedana ispitivanja UNIFI-I udio ispitanika hospitaliziranih zbog razloga povezanih s ulceroznim kolitisom bio je značajno manji među ispitanicima koji su primili preporučenu dozu ustekinumaba (1,6%; 5/322) nego među onima koji su primili placebo (4,4%; 14/319). Nadalje, u skupini koja je primila ustekinumab u preporučenoj uvodnoj dozi nijedan ispitanik nije bio podvrgnut kirurškom zahvatu povezanom s ulceroznim kolitisom, dok je u skupini koja je primila placebo takvom zahvatu bilo podvrgnuto 0,6% (2/319) ispitanika.

Tijekom 44 tjedna ispitivanja UNIFI-M udio ispitanika hospitaliziranih zbog razloga povezanih s ulceroznim kolitisom bio je značajno niži među ispitanicima iz obje skupine liječene ustekinumabom (2,0%; 7/348) nego među onima koji su primali placebo (5,7%; 10/175). Tijekom 44 tjedna kirurškom zahvatu povezanom s ulceroznim kolitisom bilo je podvrgnut manji broj ispitanika u skupini liječenoj ustekinumabom (0,6%; 2/348) nego u onoj koja je primala placebo (1,7%; 3/175).

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, a većina ih je neutralizirajuća. Nastanak protutijela na ustekinumab povezan je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolešću ili ulceroznim kolitisom, kod kojih nije opažena smanjena djelotvornost. Ne postoji očita korelacija između prisutnosti protutijela na ustekinumab i pojave reakcija na mjestu primjene injekcije.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena za dostizanje maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bilo je 8,5 dana nakon jedne 90 mg supkutane primjene kod zdravih ispitanika. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene 45 mg ili 90 mg kod bolesnika s psorijazom mogle su se usporediti s onima uočenim kod zdravih ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2%

kod bolesnika s psorijazom.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put za ustekinumab nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene kod bolesnika s psorijazom kretao se od 1,99 do 2,34 ml/dan/kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna kod bolesnika s psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom i kretao se u rasponu od 15 do 32 dana u svim ispitivanjima psorijaze i psorijatičnog artritisa. U farmakokinetičkoj analizi populacije, prividan klirens (CL/F) i prividan volumen distribucije (V/F) bili su 0,465 l/dan odnosno 15,7 l, kod bolesnika s psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Farmakokinetičke analize populacije pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba kod bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela ustekinumaba.

Linearnost doza

Sistemska izloženost ustekinumabu (C_{max} i AUC) povećala se na način približno proporcionalan dozi nakon jedne intravenske primjene u dozama koje se kreću od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama koje se kreću od približno 24 mg do 240 mg kod bolesnika s psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje

Profil vremena serumske koncentracije ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika s psorijazom, stabilne serumske koncentracije ustekinumaba ostvarene su do tjedna 28 nakon početnih supkutanih doza u tjednima 0 i 4, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan stabilne najniže koncentracije kretao se od 0,21 µg/ml do 0,26 µg/ml (45 mg) te od 0,47 µg/ml do 0,49 µg/ml (90 mg). Nije bilo očite akumulacije u serumskoj koncentraciji ustekinumaba tijekom vremena kada se davao supkutano svakih 12 tjedana.

U bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, koja je započeta u 8. tjednu, supkutana doza održavanja od 90 mg ustekinumaba bila je primijenjena svakih 8 ili 12 tjedana. Koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do početka druge doze održavanja. U bolesnika s Crohnovom bolesti medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 1,97 µg/ml do 2,24 µg/ml i od 0,61 µg/ml do 0,76 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. U bolesnika s ulceroznim kolitisom medijan najnižih koncentracija u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu od 2,69 µg/ml do 3,09 µg/ml i od 0,92 µg/ml do 1,19 µg/ml za 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana odnosno svakih 12 tjedana. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku

U farmakokinetičkoj analizi populacije koristeći podatke bolesnika s psorijazom, utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijata koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55% viši u usporedbi s bolesnicima s težinom ≤ 100 kg. Medijan V/F kod bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37% viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba kod bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima niže tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su konfirmatornom farmakokinetičkom analizom populacije, koristeći podatke bolesnika s psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i populacijskim farmakokinetičkim analizama, među bolesnicima s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom randomizirani ispitanici koji su izgubili odgovor na liječenje imali su niže koncentracije ustekinumaba u serumu tijekom vremena u usporedbi s ispitanicima koji nisu izgubili odgovor. Kod Crohnove je bolesti prilagodba doziranja s 90 mg svakih 12 tjedana na 90 mg svakih 8 tjedana bila povezana s povišenjem najnižih serumskih koncentracija ustekinumaba i popratnim povećanjem djelotvornosti. Kod ulceroznog kolitisa, simulacije utemeljene na populacijskom farmakokinetičkom modelu pokazale su da se nakon prelaska s primjene doze od 90 mg svakih 12 tjedana na primjenu svakih 8 tjedana očekuje trostruko povećanje najnižih koncentracija ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže. Nadalje, na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja u bolesnika s ulceroznim kolitisom utvrđena je pozitivna veza između izloženosti i odgovora, tj. između najnižih koncentracija i kliničke remisije te cijeljenja sluznice.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja na starijim bolesnicima.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito usporediva kod bolesnika s psorijazom i ulceroznim kolitisom azijskog i ne-azijskog porijekla.

U bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecala je tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab dok je tjelesna težina bila glavna kovarijata koja je imala utjecaj na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspjeh liječenja antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj navedenih kovarijata bio je unutar $\pm 20\%$ tipičnih ili referentnih vrijednosti za odgovarajuće farmakokinetičke parametre; stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijate. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

U farmakokinetičkoj analizi populacije, nije bilo indikacija o učinku duhana ili alkohola na farmakokinetiku ustekinumaba.

Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina s psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika s psorijazom liječenih dozom za odrasle. Koncentracije ustekinumaba u serumu kod pedijatrijskih bolesnika s psorijazom u dobi od 12 do 17 godina (CADMUS) liječenih s pola preporučene doze temeljene na tjelesnoj težini bile su općenito niže od onih kod odraslih bolesnika.

Regulacija enzima CYP450

Učinci IL-12 ili IL-23 na regulaciju enzima CYP450, procijenjeni su u *in vitro* ispitivanju humanih hepatocita, u kojem se pokazalo da IL-12 i/ili IL-23 u koncentraciji od 10 ng/mL nisu utjecali na promjenu aktivnosti humanih enzima CYP450 (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 ili 3A4; vidjeti dio 4.5).

Otvoreno ispitivanje interakcije lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokrom P450 nakon uvodnog doziranja i doziranja održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti ($n = 18$). Nisu uočene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su primjenjivani istovremeno s ustekinumabom prema odobrenom preporučenom doziranju u bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik (npr. toksičnost za organe) za ljude na temelju

ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza te razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući farmakološke procjene sigurnosti. U razvojnim i reproduktivnim ispitivanjima toksičnosti u *cynomolgus* (makaki) majmuna nisu zapaženi ni štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu zapaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti korištenjem analognih protutijela na IL-12/23 kod miševa.

Doziranja u ispitivanjima na životinjama bila su približno 45 puta viša od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu kod bolesnika s psorijazom i rezultirala su vršnim serumskim koncentracijama kod majmuna koje su bile više od 100 puta više od onih zabilježenih kod ljudi.

Ispitivanja kancerogenosti nisu provedena s ustekinumabom zbog nedostatka odgovarajućih modela za protutijela bez križne reaktivnosti na IL-12/23 p40 glodavaca.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

histidin
histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E 433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
24 mjeseca

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
24 mjeseca

Pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 1 mjeseca, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka. Nakon isteka tog razdoblja lijek se može vratiti u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 1 mjeseca čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C (vidjeti dio 6.3).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
0,5 ml otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa I, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i pokrovom igle koji sadrži gumu te čepom klipa od bromobutilne gume. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

1 ml otopine u štrcaljki od 1 ml, izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i pokrovom igle koji sadrži gumu te čepom klipa od bromobutilne gume. Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Eksunbi je dostupan u pakiranju sa 1 napunjenom štrcaljkom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina lijeka Eksunbi u napunjenoj štrcaljki ne smije se tresti. Prije supkutane primjene otopinu treba vizualno pregledati radi moguće prisutnosti krutih čestica ili promjene boje. Otopina je bistra, bezbojna do svijetložuta i može sadržavati nekoliko malih prozirnih ili bijelih čestica proteina. Ovaj izgled nije neobičan za proteinske otopine. Lijek se ne smije primijeniti ako je otopina promijenila boju ili je zamućena ili ako su prisutne strane čestice. Prije primjene, mora se omogućiti da Eksunbi dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

Eksunbi ne sadrži konzervanse, stoga se svaka neupotrebljena količina lijeka koja je preostala u štrcaljki ne smije primijeniti. Eksunbi se isporučuje u obliku sterilne napunjene štrcaljke za jednokratnu upotrebu. Štrcaljka se nikada ne smije ponovo upotrijebiti. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/24/1858/002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: DD mjesec GGGG

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTEJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Lijek koji više nije odobren

PRILOG III.

OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**VANJSKA KUTIJA (130 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, metionin, dinatrijev edetat, saharoza, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
130 mg/26 ml
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Samo za jednokratnu primjenu.
Intravenska primjena nakon razrjeđivanja.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati bočicu u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Samsung Bioepis NL B.V.

Olof Palmestraat 10

2616 LR Delft

Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1858/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC

SN

NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
TEKST NA NALJEPNICI BOČICE (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eksunbi 130 mg koncentrat za infuziju
ustekinumab

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za i.v. primjenu nakon razrjeđivanja.
Ne tresti.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

130 mg/26 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
45 mg/0,5 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti
Zabilježite datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 1 mjeseca, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1858/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eksunbi 45 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eksunbi 45 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

45 mg/0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**TEKST NA KUTIJI ZA NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.
Vidjeti uputu o lijeku za više informacija.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
90 mg/1 ml
1 napunjena štrcaljka

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.
Supkutana primjena
Samo za jednokratnu upotrebu.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti
Zabilježite datum kada je lijek izvađen iz hladnjaka.

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati napunjenu štrcaljku u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 1 mjeseca, ali ne nakon isteka originalnog roka valjanosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/24/1858/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Eksunbi 90 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN

Lijek koji više nije odobren

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE

TEKST NA NALJEPNICI NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Eksunbi 90 mg injekcija
ustekinumab
s.c.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

90 mg/1 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eksunbi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi
3. Kako primjenjivati lijek Eksunbi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eksunbi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eksunbi i za što se koristi

Što je Eksunbi

Eksunbi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Eksunbi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Eksunbi koristi

Eksunbi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih
- Umjereni do teški ulcerozni kolitis – u odraslih

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi

Nemojte primjenjivati lijek Eksunbi

- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Eksunbi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Eksunbi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

Eksunbi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Eksunbi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Eksunbi, recite liječniku:

- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab.** Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput ustekinumaba oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (liječnik proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju ili ako imate abnormalne otvore na koži (fistule)**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s ustekinumabom nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.
- **akoimate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li ustekinumab utjecati na njih.
- **ako imate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnoj koži, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti

Ustekinumab se ne preporučuje za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Eksunbi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Eksunbi.
- ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, obavijestite djetetova liječnika o svom liječenju lijekom Eksunbi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete ustekinumab te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene ustekinumaba, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Ustekinumab može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Eksunbi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojit i uzimati ustekinumab - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ustekinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Eksunbi sadrži natrij

Eksunbi sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija. Međutim, prije nego Vam se primijeni, Eksunbi se miješa s otopinom koja sadrži natrij. Razgovarajte s liječnikom ako ste na dijeti koja zahtijeva nizak unos natrija.

Eksunbi sadrži polisorbata 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u svakoj bočici (30 ml), što odgovara 10,4 mg/26 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Eksunbi

Eksunbi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u dijagnozi i liječenju Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa.

Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primijenit će Vam liječnik, putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu) tijekom najmanje jednog sata. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primati injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijek Eksunbi primjenjuje

Liječnik će odrediti koju dozu lijeka Eksunbi trebate primiti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

- Liječnik će za Vas odabrati preporučenu dozu za infuziju u venu temeljem Vaše tjelesne težine.

Vaša tjelesna težina	Doza
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Nakon početne doze u venu, dobit ćete sljedeću dozu od 90 mg lijeka Eksunbi injekcijom pod kožu (supkutana injekcija) 8 tjedana kasnije, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Eksunbi

Prvu dozu lijeka Eksunbi za liječenje Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa daje liječnik u obliku infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu).

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni lijeka Eksunbi.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Eksunbi

Ako zaboravite ili propustite doći na zakazanu primjenu doze lijeka, kontaktirajte svog liječnika i ponovno dogovorite posjetu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Eksunbi

Nije opasno prekinuti primjenu ustekinumaba. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.

- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - otežano disanje ili gutanje
 - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

Reakcije povezane s infuzijom – Ako se liječite zbog Crohnove bolesti ili ulceroznog kolitisa, prva doza lijeka ustekinumaba daje se putem infuzije kap po kap (drip) u venu (infuzija u venu). Neki bolesnici su doživjeli ozbiljnu alergijsku reakciju tijekom infuzije.

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek Eksunbi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.

- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnoj koži su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Ustekinumab može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete ustekinumab. Ti znakovi uključuju:

- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- vizualne smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnoj koži, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati ustekinumab dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spuštene kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritroderma psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze
- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbeti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eksunbi

- Eksunbi 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se u bolnici ili na klinici i bolesnik ga neće morati čuvati ili rukovati s njime.
- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte tresti bočice lijeka Eksunbi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:

- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.
- Ako je uništen zaštitni poklopac.

Eksunbi je samo za jednokratnu upotrebu. Sva razrijeđena otopina za infuziju ili sav neiskorišten lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eksunbi sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: histidin, histidinklorid hidrat, metionin, dinatrijev edetat, saharoza, polisorbit 80 (E 433), voda za injekcije.

Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja

Eksunbi je bistri, bezbojni do svijetložuti koncentrat za otopinu za infuziju. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj bočici od 30 ml. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml koncentrata za otopinu za infuziju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu/>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost:

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Upute za razrjeđivanje:

Eksunbi koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti, pripremiti i primijeniti putem infuzije zdravstveni radnik koristeći aseptičku tehniku.

1. Izračunajte dozu i broj bočica lijeka Eksunbi koje trebate na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 3., tablicu 1). Jedna bočica lijeka Eksunbi od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba.
2. Izvucite i uklonite volumen 9 mg/ml (0,9%-tne) otopine natrijevog klorida iz infuzijske vrećice od 250 ml, jednak volumenu lijeka Eksunbi koji će se dodati (uklonite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Eksunbi koju trebate, za 2 bočice - uklonite 52 ml, za 3 bočice – uklonite 78 ml, za 4 bočice - uklonite 104 ml). Druga je mogućnost upotrijebiti vrećicu za infuziju od 250 ml koja sadrži 0,45 %-tni natrijev klorid za injekciju, USP.
3. Izvucite 26 ml lijeka Eksunbi iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u infuzijsku vrećicu od 250 ml. Konačni volumen u infuzijskoj vrećici trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.

4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte koristiti ako uočite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Razrijeđenu otopinu primijenite tijekom razdoblja od najmanje jednog sata. Jednom kada je razrijeđena, infuziju je potrebno završiti unutar 72 sata od razrjeđivanja u infuzijskoj vrećici. Ako je potrebno, razrijeđena otopina za infuziju može se čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 1 mjeseca i na sobnoj temperaturi do 30 °C dodatnih 72 sata nakon vađenja iz hladnjaka, uključujući razdoblje infuzije.
6. Koristite isključivo infuzijski set s linijskim sterilnim, ne-pirogenim filterom sa slabim afinitetom vezanja proteina (veličina pora 0,2 mikrometra).
7. Jedna bočica je samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje

Razrijeđena infuzijska otopina može se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C do 72 sata, uključujući razdoblje infuzije. Ukoliko je potrebno, razrijeđena infuzijska otopina se može čuvati na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 1 mjeseca i na sobnoj temperaturi do 30 °C dodatnih 72 sata nakon vađenja iz hladnjaka, uključujući razdoblje infuzije. Nemojte zamrzavati.

Lijek koji više nije odobren

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eksunbi 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki ustekinumab

- ▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ukoliko ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati lijek Eksunbi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eksunbi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi
3. Kako primjenjivati lijek Eksunbi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eksunbi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eksunbi i za što se koristi

Eksunbi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Eksunbi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Eksunbi koristi

Eksunbi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih
- Umjereni do teški ulcerozni kolitis – u odraslih

Plak psorijaza

Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Eksunbi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Eksunbi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Eksunbi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od 6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno

liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti lijek Eksunbi radi:

- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi

Nemojte primjenjivati lijek Eksunbi

- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Eksunbi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Eksunbi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

Eksunbi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Eksunbi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Eksunbi, recite liječniku:

- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab.** Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput ustekinumaba oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijek proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene** oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV) zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička

primjena tih terapija s ustekinumabom nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.

- **akoimate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li ustekinumab utjecati na njih
- **akoimate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih lijekom ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnoj koži, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti

Ustekinumab se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Eksunbi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Eksunbi.
- ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, obavijestite djetetova liječnika o svom liječenju lijekom Eksunbi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete ustekinumab te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene ustekinumaba, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Eksunbi može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Eksunbi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojit i uzimati ustekinumab - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ustekinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Eksunbi sadrži polisorbata 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 0,02 mg polisorbata 80 (E433) u svakoj napunjenoj štrcaljki (1 ml), što odgovara 0,02 mg/0,5 ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Eksunbi

Eksunbi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je Eksunbi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primiti injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Eksunbi primjenjuje

Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Eksunbi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis

- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Eksunbi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis

- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Eksunbi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Eksunbi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu („supkutano“).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Eksunbi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji

Psorijaza

- Eksunbi nije indiciran za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom i težinom manjom od 60 kg jer je Eksunbi dostupan samo u napunjenim štrcaljkama za supkutanu injekciju u dozi od 45 mg i 90 mg. Stoga, nije moguće primijeniti lijek Eksunbi u bolesnika kojima je potrebna doza manja od pune doze od 45 mg. Ako je potrebno primijeniti drugu dozu, umjesto toga je potrebno primijeniti drugi lijek koji sadrži ustekinumab, 45 mg otopinu za injekciju u bočicama, kojim se omogućuje doziranje na temelju tjelesne težine.
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Eksunbi koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina od 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Eksunbi.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Eksunbi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Eksunbi

- Eksunbi se daje u obliku injekcije pod kožu („supkutano“). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Eksunbi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Unatoč tome i u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju

lijeka Eksunbi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane injekcije lijeka Eksunbi (samoprimjena).

- Za upute o tome kako ćete injicirati lijek Eksunbi pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Eksunbi nego što ste trebali

Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Eksunbi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Eksunbi

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Eksunbi

Nije opasno prekinuti primjenu ustekinumaba. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.

- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - otežano disanje ili gutanje
 - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - oticanje lica, usana, ustiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek Eksunbi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.

- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Ustekinumab može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim

imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete ustekinumab. Ti znakovi uključuju:

- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnoj koži, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati ustekinumab dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spuštene kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze

- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Eksunbi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 1 mjeseca, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka. Nakon isteka tog razdoblja lijek se treba vratiti u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 1 mjeseca čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:

- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” ili „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja“).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Eksunbi je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišten lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eksunbi sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja

Eksunbi je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Otopina može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u

0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<https://www.ema.europa.eu/>.

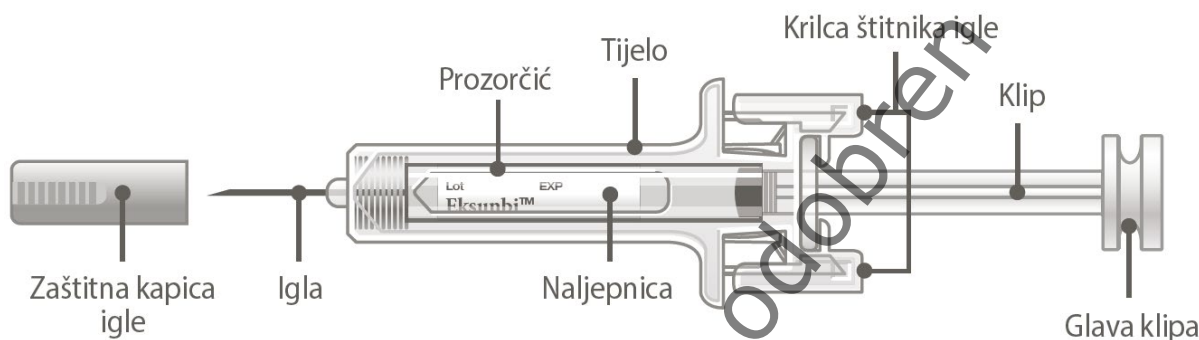
Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Eksunbi davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Eksunbi. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati lijek Eksunbi s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi. Jako protresanje može oštetiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte zagrijavati napunjene štrcaljke ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ih zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi). Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje

Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni

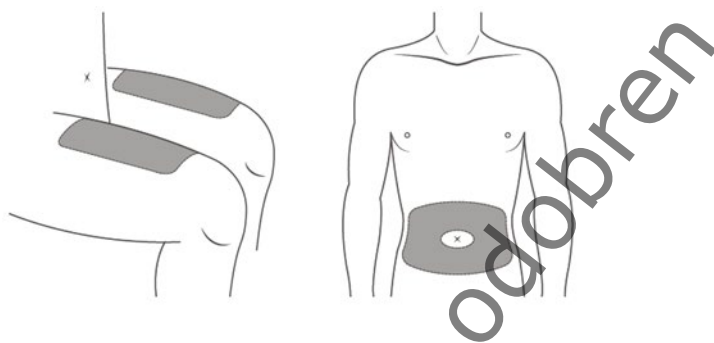
- da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna
 - Ako je Vaša doza 45 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Eksunbi od 45 mg.
 - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (npr. jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- da je otopina u napunjenoj štrcaljki bistra i bezbojna do svijetložuta
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.

Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštih predmeta.

2. Odaberite i pripremite mjesto za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte sliku 2)

- Eksunbi se daje injekcijom pod kožu (supkutano).
- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primijeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



*Površine obojene sivo preporučena su mjesta primjene injekcije

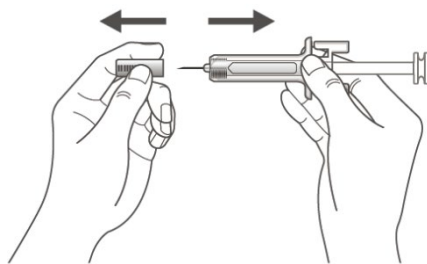
Slika 2:

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- **Nemojte** ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.
- **Nemojte** sušiti očišćenu kožu vrućim zrakom ili puhanjem.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 3):

- Zaštitnu kapicu igle **ne** smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke



Slika 3

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

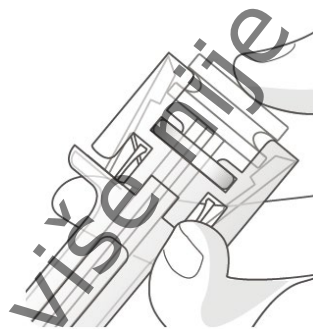
4. Primijenite dozu:

- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Nemojte jako stisnuti
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 4).



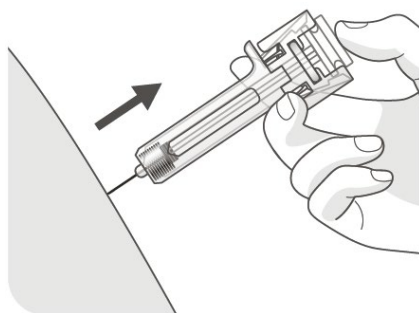
Slika 4

- Primijenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca štitnika igle (pogledajte sliku 5).



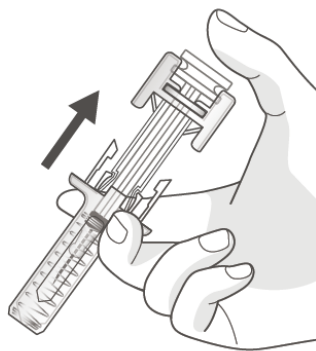
Slika 5

- Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 6).



Slika 6

- Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 7:



Slika 7

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u neprobojan spremnik, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 8). Nikada ne upotrebljavajte već iskorištene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 8

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Eksunbi 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki ustekinumab

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

Ova uputa napisana je za osobu koja uzima ovaj lijek. Ukoliko ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati lijek Eksunbi, molimo pažljivo pročitajte ove informacije.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Eksunbi i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi
3. Kako primjenjivati lijek Eksunbi
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Eksunbi
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Eksunbi i za što se koristi

Što je Eksunbi

Eksunbi sadrži djelatnu tvar „ustekinumab“, monoklonsko protutijelo. Monoklonska protutijela su proteini koji prepoznaju i specifično se vežu na određene proteine u tijelu.

Eksunbi pripada skupini lijekova koji se nazivaju „imunosupresivi“. Ti lijekovi djeluju tako da oslabljuju dio imunološkog sustava.

Za što se Eksunbi koristi

Eksunbi se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- Plak psorijaza – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- Psorijatični artritis – u odraslih
- Umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih
- Umjereni do teški ulcerozni kolitis – u odraslih

Plak psorijaza

Plak psorijaza je stanje kože koje uzrokuje upalu koja utječe na kožu i nokte. Eksunbi će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Eksunbi se primjenjuje kod odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji ne mogu koristiti ciklosporin, metotreksat ili fototerapiju ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Eksunbi se primjenjuje kod djece i adolescenata s umjerenom do teškom plak psorijazom, u dobi od

6 godina i starijih, koja ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis je upalna bolest zglobova, uobičajeno praćena psorijazom. Imate li aktivni psorijatični artritis, najprije ćete dobiti druge lijekove. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na te lijekove, možete dobiti lijek Eksunbi radi:

- smanjenja znakova i simptoma Vaše bolesti.
- poboljšanja fizičke funkcije.
- usporavanja oštećenja Vaših zglobova.

Crohnova bolest

Crohnova bolest je upalna bolest crijeva. Ako imate Crohnovu bolest, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

Ulcerozni kolitis

Ulcerozni kolitis je upalna bolest crijeva. Ako imate ulcerozni kolitis, prvo će Vam biti primijenjeni drugi lijekovi. Ako ne odgovorite dovoljno dobro na njih ili ako ne podnosite te lijekove, može Vam se primijeniti Eksunbi za ublažavanje znakova i simptoma Vaše bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Eksunbi

Nemojte primjenjivati lijek Eksunbi

- **ako ste alergični na ustekinumab** ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- **ako imate aktivnu infekciju** koju Vaš liječnik smatra važnom.

Ako niste sigurni odnosi li se nešto od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite lijek Eksunbi. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije svake primjene lijeka. Svakako obavijestite liječnika o svim bolestima koje imate prije svake primjene lijeka. Također obavijestite svoga liječnika ako ste nedavno boravili u blizini bilo koje osobe koja bi mogla bolovati od tuberkuloze. Liječnik će Vas pregledati i provesti test na tuberkulozu, prije primjene lijeka Eksunbi. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

Eksunbi može uzrokovati ozbiljne nuspojave, uključujući alergijske reakcije i infekcije. Morate paziti na određene znakove bolesti za vrijeme korištenja lijeka Eksunbi. Pogledajte dio „Ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za cjeloviti popis ovih nuspojava.

Prije primjene lijeka Eksunbi, recite liječniku:

- **ako ste ikada imali alergijsku reakciju na ustekinumab.** Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- **ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka** – zbog toga što imunosupresivi poput ustekinumaba oslabljuju dio imunološkog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- **ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (liječak proizveden iz biološkog izvora, a obično se daje injekcijom)** – rizik od raka može biti veći.
- **ako imate ili ste nedavno imali infekciju**
- **ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja** unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži.
- **ako psorijazu i/ili psorijatični artritis liječite na bilo koji drugi način** – na primjer drugim imunosupresivom ili fototerapijom (kada se Vaše tijelo liječi vrstom ultraljubičastih (UV)

zraka). Ovi načini liječenja također mogu oslabiti dio imunološkog sustava. Zajednička primjena tih terapija s ustekinumabom nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunološkim sustavom.

- **akoimate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija** – nije poznato može li ustekinumab utjecati na njih
- **akoimate ili ste stariji od 65 godina** – možete biti podložniji nastanku infekcija.

Ako niste sigurni odnosi li se bilo što od gore navedenog na Vas, razgovarajte sa svojim liječnikom ili ljekarnikom prije nego što primijenite lijek Eksunbi.

Neki bolesnici su tijekom liječenja s ustekinumabom doživjeli reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah razgovarajte sa svojim liječnikom ako Vam se pojavi crveni, izdignuti, ljuskasti osip ponekad s tamnijim rubom, na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika s psorijazom liječenih lijekom ustekinumabom primijećeni su srčani i moždani udari. Vaš će liječnik redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao njihovo odgovarajuće liječenje. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete bol u prsnoj koži, slabost ili neuobičajen osjet na jednoj strani tijela, slabost mišića lica ili poremećaje govora ili vida.

Djeca i adolescenti

Ustekinumab se ne preporučuje za primjenu kod djece s psorijazom mlađe od 6 godina ili za primjenu kod djece mlađe od 18 godina s psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Eksunbi

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika:

- ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.
- ako ste se nedavno cijepili ili ćete se cijepiti. Neki tipovi cjepiva (živa cjepiva) ne smiju se davati dok se primjenjuje Eksunbi.
- ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, obavijestite djetetova liječnika o svom liječenju lijekom Eksunbi prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, uključujući živa cjepiva, kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze). Živa cjepiva se ne preporučuju za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.

Trudnoća i dojenje

- Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.
- Povišeni rizik od urođenih mana nije zabilježen u novorođenčadi izložene ustekinumabu u maternici. Međutim, iskustvo s primjenom ustekinumaba u trudnica je ograničeno. Stoga se preporučuje izbjegavati primjenu ustekinumaba tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete ustekinumab te barem 15 tjedana nakon posljednje primjene ustekinumaba, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Eksunbi može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Eksunbi, Vaše dijete može imati veći rizik za dobivanje infekcije.
- Prije nego što dijete primi bilo koje cjepivo, važno je da djetetovim liječnicima i drugim zdravstvenim radnicima kažete ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće. Živa cjepiva kao što je BCG cjepivo (koristi se za sprječavanje tuberkuloze) ne preporučuju se za Vaše dijete u prvih dvanaest mjeseci nakon rođenja ako ste primali lijek Eksunbi tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojenje, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojit i uzimati

ustekinumab - nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ustekinumab ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima.

Eksunbi sadrži polisorbata 80 (E433)

Ovaj lijek sadrži 0,04 mg polisorbata 80 (E433) u svakoj napunjenoj štrcaljki (1 ml), što odgovara 0,04 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Eksunbi

Eksunbi je namijenjen za primjenu uz vodstvo i nadzor liječnika sa iskustvom u liječenju stanja za koja je Eksunbi namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte s liječnikom o tome kada ćete primiti injekcije i kada morate doći na preglede u svrhu praćenja.

Koliko se lijeka Eksunbi primjenjuje

Liječnik će odrediti koju Vam je dozu lijeka Eksunbi potrebno primijeniti, te trajanje liječenja.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis

- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Eksunbi. Bolesnici teži od 100 kilograma (kg) mogu početi s dozom od 90 mg umjesto 45 mg.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Sljedeće doze su obično jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest ili ulcerozni kolitis

- Tijekom liječenja, prvu dozu od otprilike 6 mg/kg lijeka Eksunbi primijenit će Vam liječnik putem infuzije kap po kap (drip) u venu ruke (infuzija u venu). Nakon početne doze, sljedeću dozu od 90 mg lijeka Eksunbi primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedna injekcijom pod kožu („supkutano“).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Eksunbi svakih 8 tjedana. Vaš liječnik će odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji

Psorijaza

- Eksunbi nije indiciran za pedijatrijske bolesnike s plak psorijazom i težinom manjom od 60 kg jer je Eksunbi dostupan samo u napunjenim štrcaljkama za supkutanu injekciju u dozi od 45 mg i 90 mg. Stoga, ako je potrebno primijeniti drugu dozu, trebaju se upotrijebiti drugi lijekovi koji sadrže ustekinumab koji imaju takvu mogućnost primjene.
- Liječnik će odrediti ispravnu dozu za Vas, uključujući količinu (volumen) lijeka Eksunbi koju je potrebno injicirati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas će ovisiti o Vašoj tjelesnoj težini u vremenu primjene svake doze.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina od 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Eksunbi.
- Ukoliko je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Eksunbi.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Kako se primjenjuje Eksunbi

- Eksunbi se daje u obliku injekcije pod kožu („supkutano“). Na početku Vašeg liječenja injekciju lijeka Eksunbi mogu Vam dati liječnici ili medicinske sestre.
- Unatoč tome i u dogovoru sa svojim liječnikom, možete odlučiti da si sami dajete injekciju lijeka Eksunbi. U tom slučaju proći ćete primjerenu obuku o tehnici primjene supkutane

- injekcije lijeka Eksunbi (samoprimjena).
 - Za upute o tome kako ćete injicirati lijek Eksunbi pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.
- Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

Ako primijenite više lijeka Eksunbi nego što ste trebali

Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Eksunbi od propisane, odmah kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Eksunbi

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Eksunbi

Nije opasno prekinuti primjenu ustekinumaba. Međutim, ako prestanete, simptomi Vam se mogu vratiti.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se neće javiti kod svakoga.

Ozbiljne nuspojave

Neki bolesnici mogu imati ozbiljne nuspojave koje možda treba hitno liječiti.

Alergijske reakcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ili odmah pozovite hitnu medicinsku pomoć ako primjetite bilo koji od sljedećih znakova.

- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) su rijetke kod ljudi kojima se primjenjuje ustekinumab (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - otežano disanje ili gutanje
 - nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - oticanje lica, usana, ušiju ili grla.
- Česti znakovi alergijske reakcije uključuju kožni osip i koprivnjaču (mogu se pojaviti u 1 od 100 osoba).

U rijetkim su slučajevima u bolesnika liječenih ustekinumabom prijavljene plućne alergijske reakcije i upala pluća. Odmah obavijestite svog liječnika ako Vam se pojave simptomi kao što su kašalj, nedostatak zraka i vrućica.

Ako imate ozbiljnu alergijsku reakciju, Vaš liječnik može odlučiti da ne smijete ponovno primiti lijek Eksunbi.

Infekcije - njih možda treba hitno liječiti. Recite svom liječniku ako primijetite bilo koji od sljedećih znakova.

- infekcije nosa ili grla i prehlade su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)
- infekcije u prsnom košu su manje česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) je manje česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) je manje čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba).

Ustekinumab može oslabiti mogućnost borbe organizma protiv infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom javljaju u ljudi s oslabljenim

imunološkim sustavom (oportunističke infekcije). Kod bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije mozga (upala mozga, upala moždanih ovojnica), pluća i oka.

Morate obratiti pažnju na znakove infekcije dok primjenjujete ustekinumab. Ti znakovi uključuju:

- vrućicu, simptome nalik gripi, znojenje noću, gubitak težine
- osjećaj umora ili nedostatak zraka; kašalj koji ne prolazi
- toplu, crvenu i bolnu kožu ili bolni osip kože s mjehurima
- žarenje pri mokrenju
- proljev
- smetnje ili gubitak vida
- glavobolja, ukočenost vrata, osjetljivost na svjetlo, mučnina ili zbunjenost.

Odmah recite svom liječniku ako primjetite bilo koji od ovih znakova infekcije. To mogu biti znakovi infekcija, poput infekcija u prsnoj koži, kožnih infekcija, herpes zostera ili oportunističkih infekcija koje mogu imati ozbiljne komplikacije. Recite svom liječniku ako imate bilo koju vrstu infekcije koja ne prestaje ili se stalno vraća. Vaš liječnik će možda odlučiti da ne smijete primjenjivati ustekinumab dok se infekcija ne povuče. Također, recite svom liječniku ako imate otvorene posjekotine ili rane, jer se one mogu inficirati.

Ljuštenje kože – pojačano crvenilo i ljuštenje kože na većoj površini tijela mogu biti simptomi ozbiljnih poremećaja kože, eritrodermne psorijaze ili eksfolijativnog dermatitisa. Morate odmah reći svom liječniku ako primijetite bilo koji od tih znakova.

Ostale nuspojave

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- proljev
- mučnina
- povraćanje
- osjećaj umora
- osjećaj omaglice
- glavobolja
- svrbež („pruritus“)
- bol u leđima, mišićima ili zglobovima
- grlobolja
- crvenilo i bol na mjestu davanja injekcije
- infekcija sinusa

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba):

- infekcije zuba
- gljivična infekcija rodnice
- depresija
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spuštene kapak i opuštenost mišića na jednoj strani lica („paraliza lica“ ili „Bellova paraliza“), što je obično prolazno
- promjene u psorijazi uz crvenilo i nove sitne žute ili bijele mjehuriće na koži, ponekad praćene vrućicom (pustularna psorijaza).
- ljuštenje kože (eksfolijacija kože)
- akne

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- crvenilo i ljuštenje kože veće površine tijela, koji mogu biti praćeni svrbežom ili biti bolni (eksfolijativni dermatitis). Ponekad se razviju slični simptomi (eritrodermna psorijaza) kao prirodna promjena vrste simptoma psorijaze

- upala malih krvnih žila, koja može dovesti do kožnog osipa s malim crvenim ili ljubičastim kvrgama, vrućicom ili bolovima u zglobovima (vaskulitis)

Vrlo rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- Pojava mjehura na koži koja može biti crvena, može svrbiti i biti bolna (bulozni pemfigoid).
- Kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, izdignuti ljuskasti osip na dijelovima kože izloženima suncu, moguće s bolnim zglobovima).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Eksunbi

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C). Ne zamrzavati.
- Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.
- Ako je potrebno, pojedinačne napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30°C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 1 mjeseca, u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka. Nakon isteka tog razdoblja lijek se treba vratiti u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 1 mjeseca čuvanja na sobnoj temperaturi ili unutar originalnog roka valjanosti, ovisno o tome što je ranije, potrebno je zbrinuti na odgovarajući način.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi. Dugotrajno snažno protresanje može oštetiti lijek.

Ovaj lijek se ne smije primijeniti:

- Nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici i kutiji iza oznake „EXP” ili „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Ako je tekućina promijenila boju, mutna je ili možete vidjeti strane čestice koje plutaju (pogledajte dio 6. „Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja”).
- Ako znate ili mislite da je lijek možda bio izložen ekstremnim temperaturama (da je slučajno bio zamrznut ili zagrijan).
- Ako je lijek bio snažno protresen.

Eksunbi je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Eksunbi sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: histidin, histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E 433), saharoza, voda za injekcije.

Kako Eksunbi izgleda i sadržaj pakiranja

Eksunbi je bistra, bezbojna do svijetložuta otopina za injekciju. Otopina može sadržavati male prozirne ili bijele čestice proteina. Dostavlja se u kartonskom pakiranju koje sadrži 1 jednokratnu dozu lijeka u staklenoj napunjenoj štrcaljki od 1 ml. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u

1 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Ova uputa je zadnji put revidirana u MM/GGGG

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/>.

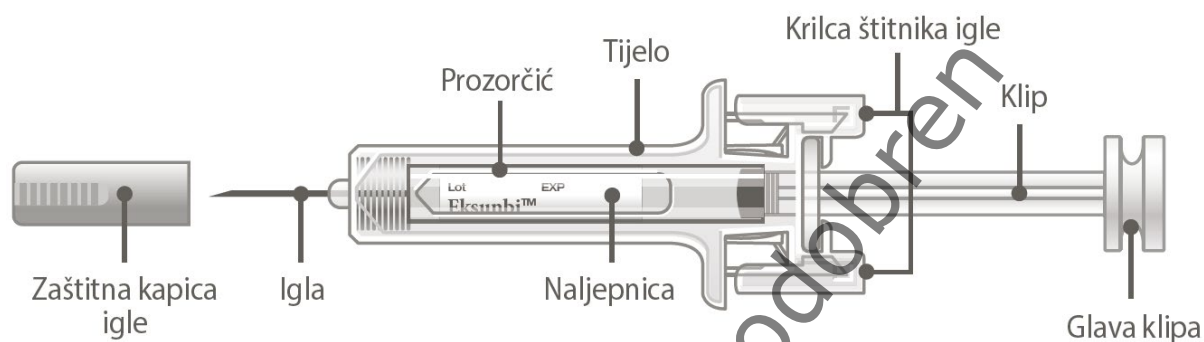
Lijek koji više nije odobren

Upute za primjenu injekcije

Na početku liječenja zdravstveni radnik će Vam pomoći kod prve injekcije. Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da ćete si injekciju lijeka Eksunbi davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Eksunbi. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o samoprimjeni injekcije.

- Nemojte miješati lijek Eksunbi s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke lijeka Eksunbi. Jako protresanje može oštetiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako protresan.

Slika 1 prikazuje kako izgleda napunjena štrcaljka.



Slika 1

1. Provjerite količinu napunjenih štrcaljki i pripremite pribor:

Priprema za primjenu napunjene štrcaljke

- Uzmite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) iz hladnjaka. Ostavite napunjenu štrcaljku da odstoji izvan kutije oko pola sata. To će omogućiti otopini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije. Nemojte zagrijavati napunjene štrcaljke ni na koji drugi način (na primjer, nemojte ih zagrijavati u mikrovalnoj pećnici ili u vrućoj vodi). Nemojte uklanjati zaštitnu kapicu s igle na štrcaljki dok čekate da temperatura štrcaljke dosegne sobnu temperaturu.
- Držite napunjenu štrcaljku za tijelo štrcaljke sa zaštitnom kapicom igle okrenutom prema gore
- Nemojte držati štrcaljku za glavu klipa, klip, krilca štitnika igle ili zaštitnu kapicu igle
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Ne uklanjajte zaštitnu kapicu s igle napunjene štrcaljke dok ne dođete do koraka u uputi kada je vrijeme za njeno uklanjanje

Provjerite napunjenu štrcaljku (ili štrcaljke) kako biste bili sigurni

- da je količina napunjenih štrcaljki i jačina lijeka ispravna
 - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Eksunbi od 90 mg.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da napunjena štrcaljka nije oštećena
- da je otopina u napunjenoj štrcaljki bistra i bezbojna do svijetložuta
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije smrznuta.

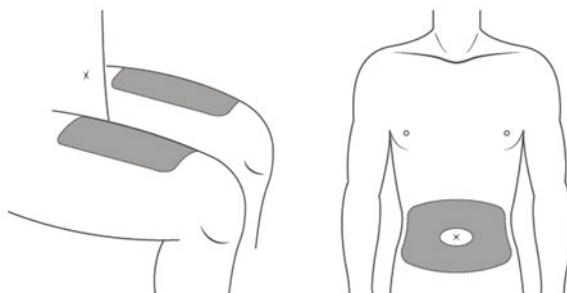
Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštih predmeta.

2. Odaberite i pripremite mjesto za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte sliku 2)

- Eksunbi se daje injekcijom pod kožu (supkutano).

- Dobra mjesta za davanje injekcije su gornji dio bedara ili na trbuhu (abdomen), najmanje 5 cm od pupka.
- Ako je moguće, nemojte injekciju primijeniti u područja kože koja pokazuju znakove psorijaze.
- Ako će Vam injekciju dati netko drugi, onda mjesto primjene može biti i nadlaktica.



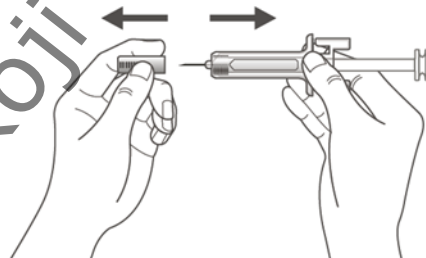
*Površine obojene sivo preporučena su mjesta primjene injekcije
Slika 2.

Pripremite mjesta primjene injekcije

- Dobro operite ruke sapunom i toplom vodom.
- Obrišite mjesto za davanje injekcije na koži antiseptičkom maramicom.
- **Nemojte** ponovno dodirivati to područje prije primjene injekcije.
- **Nemojte** sušiti očišćenu kožu vrućim zrakom ili puhanjem.

3. Uklonite zaštitnu kapicu igle (pogledajte sliku 3):

- Zaštitnu kapicu igle **ne** smijete uklanjati dok niste spremni za primjenu doze lijeka
- Uzmite napunjenu štrcaljku, držite tijelo štrcaljke jednom rukom
- Povucite zaštitnu kapicu s igle tako da ju ravno povučete s igle i bacite ju. Dok to radite, nemojte dirati klip štrcaljke



Slika 3

- Možda ćete primijetiti mjehuriće zraka u napunjenoj štrcaljki ili kapljicu tekućine na vrhu igle. To je normalno i ne treba se uklanjati
- Ne dirajte iglu i pazite da igla ne dotakne bilo koju površinu.
- Nemojte upotrijebiti napunjenu štrcaljku ako je pala bez zaštitne kapice igle. Ako se to dogodi, kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika
- Primijenite dozu odmah nakon uklanjanja zaštitne kapice s igle.

4. Primijenite dozu:

- Držite napunjenu štrcaljku jednom rukom koristeći srednji prst i kažiprst, te stavite palac na vrh glave klipa, a drugom rukom nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Nemojte jako stisnuti
- Nikada ne povlačite klip prema natrag
- Jednim brzim pokretom uvedite iglu pod kožu, koliko ide (pogledajte sliku 4).



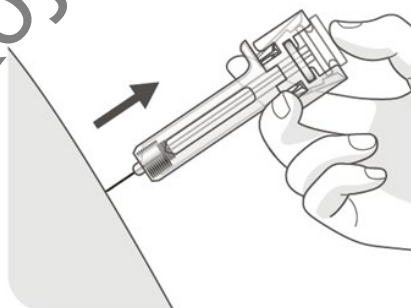
Slika 4

- Primjenite cijelu količinu lijeka gurajući klip, sve dok glava klipa ne bude potpuno između krilaca štitnika igle (pogledajte sliku 5).



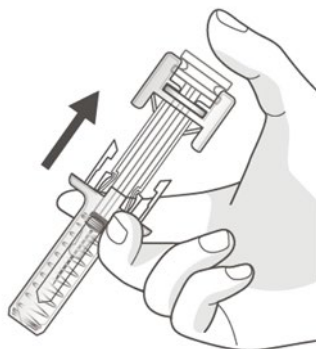
Slika 5

- Kada je klip pritisnut do kraja, nastavite pritiskati glavu klipa, izvucite iglu i pustite kožu (pogledajte sliku 6).



Slika 6

- Polako maknite palac s glave klipa štrcaljke i pustite da se prazna štrcaljka povuče prema gore sve dok cijela igla ne bude prekrivena štitnikom igle, kao što je prikazano na slici 7:



Slika 7

5. Nakon injekcije:

- Pritisnite antiseptičku maramicu na mjesto primjene injekcije i držite tako nekoliko sekundi.
- Na mjestu uboda injekcije može se pojaviti malo krvi ili tekućine. To je normalno.
- Možete pritisnuti komadić vate ili gaze na mjesto primjene injekcije i držati 10 sekundi.
- Nemojte trljati kožu na mjestu primjene injekcije. Ako je potrebno, mjesto primjene injekcije možete pokriti malim flasterom.

6. Odlaganje:

- Upotrijebljene štrcaljke moraju se odložiti u neprobojan spremnik, poput spremnika za oštre predmete (pogledajte sliku 8). Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima
- Antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.



Slika 8