

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

Usymro 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 ovarian*, CHO) primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Sadržaj polisorbata

Sadržaj polisorbata 80 u lijeku Usymro 130 mg koncentrat za otopinu iznosi 0,40 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Otopina je bistra, bezbojna do svijetložuta, s pH vrijednosti od 5,7 do 6,3 te osmolalnosti od 260 do 340 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Crohnova bolest u odraslih

Usymro je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su ga izgubili ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α .

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Usymro je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju ili je nisu podnosili.

4.2 Doziranje i način primjene

Usymro koncentrat za otopinu za infuziju namijenjen je za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u dijagnosticiranju i liječenju Crohnove bolesti.

Usymro koncentrat za otopinu za infuziju smije se upotrijebiti samo za intravensku uvodnu dozu.

Doziranje

Odrasli

Crohnova bolest

Liječenje lijekom Usymro treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenom na tjelesnoj težini. Infuzijsku otopinu treba pripremiti od određenog broja bočica lijeka Usymro od 130 mg kako je navedeno u tablici 1 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 1: Početna intravenska doza lijeka Usymro

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	Preporučena doza ^a	Broj bočica lijeka Usymro 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 kod daljnjih režima supkutanog doziranja, vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Usymro otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Usymro nije ispitan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg)

Liječenje lijekom Usymro treba započeti jednom intravenskom dozom temeljenom na tjelesnoj težini bolesnika. Otopina za infuziju priprema se od odgovarajućeg broja bočica lijeka Usymro od 130 mg, kako je navedeno u tablici 2 (vidjeti dio 6.6 za pripremu).

Tablica 2: Početna intravenska doza lijeka Usymro

Tjelesna težina bolesnika u vrijeme doziranja	Preporučena doza ^a	Broj bočica lijeka Usymro od 130 mg
≥ 40 kg do ≤ 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 sljedeće doze u supkutanom režimu doziranja vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za Usymro otopinu za injekciju (bočica) i otopinu za injekciju u napunjenoj štrcaljki.

Sigurnost i učinkovitost lijeka Usymro u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Usymro 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 povećati rizik od infekcija i reaktivirati latentne infekcije. U kliničkim ispitivanjima i u opservacijskom ispitivanju provedenom u bolesnika sa psorijazom nakon stavljanja lijeka u promet opažene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije u bolesnika koji su primali ustekinumab (vidjeti dio 4.8).

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

Potrebno je oprezno razmotriti primjenu lijeka Usymro u bolesnika s kroničnom infekcijom ili anamnezom rekurentnih infekcija (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Usymro mora se procijeniti je li u bolesnika prisutna infekcija tuberkulozom. Usymro se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje latentne infekcije tuberkulozom mora se započeti prije primjene lijeka Usymro. U bolesnika s anamnezom latentne ili aktivne tuberkuloze u kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja također se mora razmotriti antituberkulozna terapija prije početka primjene lijeka Usymro. Bolesnici koji primaju Usymro moraju se pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnicima treba dati uputu 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 lijek Usymro ne smije se primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

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

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili u kojima se nastavlja liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom primanja ustekinumaba. Stoga je potreban oprez pri razmatranju primjene lijeka Usymro u tih bolesnika.

Sve bolesnike, osobito one starije od 60 godina, bolesnike s anamnezom dugotrajne imunosupresivne terapije ili one koji su bili liječeni PUVA-om, treba pratiti zbog moguće 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 lijeka Usymro mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom bile su opažene 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 opazi ozbiljna ili životno opasna reakcija, mora se uvesti odgovarajuće liječenje i ustekinumab se mora prestati primjenjivati.

Respiratorne

Tijekom razdoblja primjene ustekinumaba nakon stavljanja u promet zabilježeni su slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička slika uključivala je kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi uključivali su respiratorno zatajenje i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, nakon primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena i dijagnoza potvrđena, potrebno je prekinuti primjenu ustekinumaba i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika sa psorijazom izloženih ustekinumabu u opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su kardiovaskularni događaji uključujući 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 lijekom Usymro. Nisu provedena posebna ispitivanja u 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 lijekom Usymro barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti nakon što protekne barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

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

Bolesnici koji primaju lijek Usymro mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom Usymro 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, nisu procijenjene. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen metotreksat (MTX) nije utjecao 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 lijeka Usymro ili kod prelaska s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Ustekinumab nije ispitivan u bolesnika koji su bili podvrgnuti alergenskoj imunoterapiji. Nije poznato može li lijek Usymro utjecati na alergensku imunoterapiju.

Ozbiljna stanja kože

U bolesnika sa psorijazom zabilježen je ekfolijativni dermatitis nakon liječenja ustekinumabom (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 ekfolijativnog

dermatitisa. Liječnici moraju paziti na eventualnu pojavu simptoma eritrodermne psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka praćenja psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Usymro mora se 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. Ako se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćene artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti liječničku pomoć. Ako se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije nisu opažene ukupne razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab i mlađih bolesnika. Međutim, broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dovoljan da bi se utvrdilo imaju li drugačiji odgovor na terapiju od mlađih bolesnika. Budući da starija populacija općenito ima višu incidenciju infekcija, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj natrija

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

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 130 mg/26 ml, 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 primjenjivati za vrijeme liječenja lijekom Usymro.

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

U analizama populacijske farmakokinetike u ispitivanjima faze 3 procijenjen je učinak lijekova koji se najčešće istodobno primjenjuju u bolesnika sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo znakova interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Analiza se temeljila na tome da je najmanje 100 bolesnika (> 5 % ispitivane populacije) istovremeno liječeno tim lijekovima tijekom najmanje 90 % trajanja ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena metotreksata (MTX), nesterodnih protuupalnih lijekova (NSAIL), 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida u bolesnika sa psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti-TNF α lijekovima u bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNF α lijekovima i/ili vedolizumabu) u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

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

U ispitivanjima psorijaze, sigurnost i djelotvornost ustekinumaba u kombinaciji s imunosupresivima, uključujući biološke lijekove, ili fototerapijom nisu ocijenjene. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije utjecao 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 moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Usymro 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. Primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta ne postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, može se razmotriti ranija primjena živog cjepiva ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju 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 ustekinumaba u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Usymro uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Usymro za ženu.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave ustekinumaba (> 5 %) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave ustekinumaba bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan u bolesnika sa 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 sa 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 sa

psorijazom, psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom od najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili najmanje 1 godine (3648 bolesnika). Tako su 2194 bolesnika sa psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bila izložena najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo najmanje 5 godina.

U tablici 3 prikazan je popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i sljedećih kategorija učestalosti: 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 redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Pospis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, infekcije zuba, herpes zoster, infekcija donjih dišnih puteva, virusna infekcija gornjih dišnih puteva, 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: pareza 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, 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, 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 sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije u bolesnika liječenih ustekinumabom bile su slične onima u bolesnika koji su primali placebo. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom i 1,34 u bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije pojavile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja) i 0,03 u bolesnika koji su primali placebo (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, što odgovara izloženosti ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina u ispitivanjima psorijatične bolesti, 0,6 godina u ispitivanjima Crohnove bolesti i 2,3 godine u ispitivanjima ulceroznog kolitisa. Stopa infekcija bila je 0,85 po bolesnik-godini praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom, stopa ozbiljnih infekcija bila je 0,02 po bolesnik-godini praćenja u 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, u 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 u bolesnika liječenih ustekinumabom (1 bolesnik na 929 bolesnik-godina praćenja) u usporedbi s 0,23 u bolesnika koji su primali placebo (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 u bolesnika koji su primali placebo (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranih i nekontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, što odgovara izloženosti ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina u ispitivanjima psorijatične bolesti, 0,6 godina u ispitivanjima Crohnove bolesti i 2,3 godina u ispitivanjima ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože zabilježene su u 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti zabilježena u bolesnika liječenih ustekinumabom bila je usporediva s incidencijom koja se očekuje u općoj populaciji (standardizirani omjer incidencije = 0,94 [95 % interval 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 s 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 zabilježeni 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 nastali tijekom ili unutar jednog sata od infuzije. Ozbiljne reakcije povezane s infuzijom uključujući anafilaktičke reakcije na infuziju prijavljene su nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

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

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg s Crohnovom bolesti

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Sigurnosni profil u toj kohorti (n = 71) uglavnom je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima odraslih s Crohnovom bolesti.

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 primjenjivane su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se pratiti bolesnika zbog moguće pojave znakova i simptoma nuspojava i odmah započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1k monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku p40 proteinsku podjedinicu ljudskih citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskih IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 za IL-12Rβ1 receptorski protein izražen na površini imunskih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12β1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće pridonijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanica koje nose receptore IL-12 i IL-23. IL-12 i IL-23 heterodimerni su citokini koje izlučuju aktivirane predočne stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, i oba citokina sudjeluju u imunosnim funkcijama; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4⁺ T-stanica prema fenotipu T1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, nenormalna regulacija IL-12 i IL-23 povezana je s imunosno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak kod psorijaze, psorijatičnog artritisa i Crohnove bolesti jer prekida Th1 i Th17 citokinske puteve koji imaju središnju ulogu u patologiji ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih biljega C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom uvodne faze, što se zatim održalo tijekom faze održavanja. CRP je bio procijenjen tijekom produžetka ispitivanja, a smanjenja koja su opažena tijekom održavanja općenito su se zadržala tijekom 252 tjedna.

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 u kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine protutijela protiv pneumokoka i tetanusa, a titri protutijela u bolesnika liječenih ustekinumabom bili su slični onima u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

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 (rezultat indeksa aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] ≥ 220 i ≤ 450). Klinički program razvoja lijeka sastojao se od dva ispitivanja uvodnog intravenskog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo ispitivanje randomiziranog prekida supkutane terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI), što je iznosilo 52 tjedna terapije.

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

U bolesnika u ispitivanju UNITI-1 prethodna anti-TNF α terapija nije bila uspješna ili je nisu podnosili. Otprilike 48 % bolesnika nije bilo uspješno liječeno jednom prethodnom anti-TNF α terapijom, a 52 % nije bilo uspješno liječeno 2 ili 3 prethodnima anti-TNF α terapijama. U ovom ispitivanju, 29,1 % bolesnika imalo je neadekvatan početni odgovor (izostanak terapijskog odgovora), 69,4 % je odgovorilo, ali je izgubilo odgovor (gubitak terapijskog odgovora), a 36,4 % nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

U bolesnika u ispitivanju UNITI-2 najmanje jedna konvencionalna terapija nije bila uspješna, uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, i ti bolesnici nisu prethodno bili liječeni anti-TNF- α terapijom (68,6 %) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju ali bez uspjeha (31,4 %).

U ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2, u skupini liječenoj ustekinumabom značajno je veći udio bolesnika imao klinički odgovor i remisiju u usporedbi s placebom (tablica 4). 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 koja je primala doze određene prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom koja je primala dozu od 130 mg te se stoga doziranje prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 4: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u ispitivanjima 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 definirana je kao CDAI rezultat < 150; Klinički odgovor definiran je kao smanjenje CDAI rezultata za barem 100 bodova ili stanje kliničke remisije

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

* Neuspješno liječenje anti-TNF α terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u 44. tjednu (vidjeti tablicu 5).

Tablica 5: Održavanje kliničkog odgovora i remisija u ispitivanju 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 rezultat < 150; Klinički odgovor je definiran kao smanjenje CDAI rezultata za barem 100 bodova ili stanje kliničke remisije

* Placebo skupina sastojala se 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 ispitivanju IM-UNITI terapijski odgovor na ustekinumab nije se održao u 29 od 129 bolesnika liječenih svakih 12 tjedana i njima je bilo dopušteno prilagoditi dozu kako bi primali ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI rezultat $\geq$ 220 bodova i povećanje CDAI rezultata za $\geq$ 100 bodova u odnosu na početnu vrijednost. 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 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5 % bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati dozu održavanja svakih 8 tjedana; u većine tih bolesnika koji su nastavili primati dozu održavanja odgovor se održao (68,1 %)

i postigla remisija (50,2 %) u 44. tjednu, u sličnim udjelima kao u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji je odgovorio na uvođenje ustekinumaba i koji je bio randomiziran u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 naknadno je izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor ponovno je nastavila s primjenom ustekinumaba unutar 24 tjedna od uvodne 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 ispitivanju IM-UNITI bolesnici koji su završili ispitivanje kroz 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u produžetak ispitivanja i bili liječeni ustekinumabom klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252. tjedna i u bolesnika koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i u bolesnika koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

Nisu opaženi novi sigurnosni problemi u tom produžetku ispitivanja, u kojem je liječenje bolesnika s Crohnovom bolesti trajalo do 5 godina.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika koji su se, s obzirom na početne vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti, smatrali pogodnima za uključanje u podispitivanje. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenoj ocjeni endoskopski utvrđene težine bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitnoj ocjeni prisutnosti/veličine ulkusa, udjela površine sluznice prekrivene ulkusima, udjela površine sluznice zahvaćene drugim lezijama i prisutnosti/vrste suženja/striktura u 5 segmenata ileuma i kolona. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvodne doze, promjena u SES-CD rezultatu bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab ($n = 155$, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u skupini koja je primala placebo ($n = 97$, srednja vrijednost promjene = -0,7, $p = 0,012$).

Odgovor fistula

U podskupini bolesnika s aktivnim fistulama na početku (8,8 %; $n = 26$), 12/15 (80 %) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistula tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50 %-tno smanjenje broja aktivnih fistula u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju uvodnog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5 %) koji su bili izloženi placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

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

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, koja su većinom neutralizirajuća. Stvaranje protutijela na ustekinumab povezano je s povećanim klirensom ustekinumaba u bolesnika s Crohnovom bolesti. 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 ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.2 za informacije

o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvodnog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvodno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg koji se primjenjivao supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvodnog liječenja (definirana kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1 % (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za > 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8 % (45/48).

U tablici 6 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja.

Tablica 6: Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25	Ukupan broj bolesnika N = 48
Klinička remisija *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja *	64,3 % (9/14)	54,5 % (6/11)	60,0 % (15/25)
Klinički odgovor †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopski odgovor £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova.

§ Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.

† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za ≥ 12,5 bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.

£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥ 50 % ili SES-CD rezultata ≤ 2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥ 3.

Prilagodba učestalosti doziranja

Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i izgubili odgovor (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena na kraći interval doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100 % (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil uvodnog režima doziranja i oba režima primjene doze održavanja u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine najmanje 40 kg usporediv je s onima ustanovljenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu

Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon preporučene intravenske uvodne doze, medijan vršne koncentracije ustekinumaba u serumu, opažen 1 sat nakon infuzije, bio je 126,1 µg/ml u bolesnika s Crohnovom bolesti.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene u bolesnika sa psorijazom bio je u rasponu od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene bolesnicima sa psorijazom bio je u rasponu od 1,99 do 2,34 ml/dan po kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna u bolesnika s ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolesti, psorijazom i/ili psorijatičnim artritisom i bio je 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 u rasponu od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja s intravenskim ustekinumabom u starijih ili pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg.

U bolesnika s Crohnovom bolesti na varijabilnost klirensa ustekinumaba utjecali su tjelesna težina, razina albumina u serumu, spol i status protutijela na ustekinumab, dok je tjelesna težina bila glavna kovarijabla koja je utjecala na volumen distribucije. Nadalje, kod Crohnove su bolesti na klirens utjecali i C-reaktivni protein, neuspješno liječenje antagonistima TNF-a i rasa (Azijci naspram ostalih). Utjecaj ovih kovarijabli bio je unutar $\pm 20\%$ od tipične ili referentne vrijednosti odgovarajućeg farmakokinetičkog parametra, stoga nije potrebno prilagođavati dozu s obzirom na te kovarijable. Istodobna primjena imunomodulatora nije značajno utjecala na raspoloživost ustekinumaba.

Regulacija enzima CYP450

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

Otvoreno ispitivanje interakcija lijekova faze I, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokroma P450 nakon primjene uvodne doze i doze održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti ($n = 18$). Nisu opažene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), dekstrometorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su se primjenjivali istodobno s ustekinumabom u odobrenoj preporučenoj dozi u

bolesnika s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.5).

Pedijatrijska populacija

Serumske koncentracije ustekinumaba u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine najmanje 40 kg liječenih preporučenom dozom temeljenom na tjelesnoj težini općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti liječenoj dozom za odrasle temeljenom na tjelesnoj težini.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti

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

Razine doza u ispitivanjima na životinjama bile su približno 45 puta više od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu u bolesnika sa psorijazom i rezultirale su vršnim koncentracijama u serumu u majmuna koje su bile više od 100 puta veće od onih opaženih u ljudi.

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

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

EDTA dinatrijeva sol dihidrat
L-histidin
L-histidinklorid hidrat
metionin
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima. Usymro se smije razrijediti samo s 9 mg/ml (0,9 %) otopinom natrijevog klorida. Usymro se ne smije primjenjivati istodobno kroz istu intravensku liniju s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

Ne zamrzavati.

Nakon razrjeđivanja dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost između 1,04 mg/ml i 2,08 mg/ml tijekom 48 sati na temperaturi 2 °C – 8 °C i 8 sati na temperaturi 15 °C – 25 °C.

S mikrobiološkog stajališta, osim ako metoda razrjeđivanja ne isključuje rizik od mikrobne kontaminacije, lijek treba upotrijebiti odmah. Ako se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika.

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

Otopina od 26 ml u bočici od stakla tipa I od 30 ml zatvorenoj obloženim čepom od klorobutilne gume.

Usymro je dostupan u pakiranju od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Otopina u bočici Usymro ne smije se mućkati. Otopinu treba vizualno pregledati na čestice ili promjenu boje prije primjene. Otopina je bistra, bezbojna do svijetlo žuta. Lijek se ne smije koristiti ako je otopina promijenila boju ili mutna, ili ako su prisutne strane čestice.

Razrjeđivanje

Usymro koncentrat za otopinu za infuziju mora razrijediti i pripremiti zdravstveni radnik primjenom aseptičke tehnike.

1. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica lijeka Usymro na temelju težine bolesnika (vidjeti dio 4.2, tablica 1). Jedna bočica lijeka Usymro od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba. Koristite samo kompletne bočice lijeka Usymro.
2. Iz vrećice za infuziju od 250 ml izvucite i bacite volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida jednak volumenu lijeka Usymro koji treba dodati (bacite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Usymro koja je potrebna; za 2 bočice bacite 52 ml, za 3 bočice 78 ml, za 4 bočice 104 ml)
3. Izvucite 26 ml lijeka Usymro iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u vrećicu za infuziju od 250 ml. Konačni volumen u vrećici za infuziju trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte je upotrijebiti ako opazite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Primijenite razrijeđenu otopinu u infuziji tijekom najmanje jednog sata. Nakon razrjeđivanja infuziju treba završiti u roku od osam sati od razrjeđivanja u vrećici za infuziju.
6. Jedna je bočica samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

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

EU/1/25/1957/004

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

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

Usymro 45 mg otopina za injekciju
Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Usymro 45 mg otopina za injekciju
Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.

Usymro 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 ovarian*, CHO) primjenom tehnologije rekombinantne DNA.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

Sadržaj polisorbata
Sadržaj polisorbata 80 u Usymro 45 mg i 90 mg otopini za injekciju iznosi 0,10 mg/ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Usymro 45 mg otopina za injekciju
Otopina za injekciju.

Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Otopina za injekciju.

Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
Otopina za injekciju.

Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta, s pH vrijednosti od 5,7 do 6,3 te osmolalnosti od 260 do 340 mOsmol/kg.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

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

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika

Usymro je indiciran za liječenje umjerene do teške plak psorijaze u djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih u kojih bolest nije odgovarajuće kontrolirana drugim sistemskim terapijama ili fototerapijom ili ne podnose te terapije (vidjeti dio 5.1).

Psorijatični artritis (PsA)

Usymro, 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 u odraslih

Usymro je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti, koji su imali neadekvatan odgovor ili su ga izgubili ili nisu podnosili konvencionalnu terapiju ili terapiju antagonistom TNF α .

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Usymro je indiciran za liječenje umjerenog do teškog oblika aktivne Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 40 kg, koji su imali neadekvatan odgovor na konvencionalnu ili biološku terapiju ili je nisu podnosili.

4.2 Doziranje i način primjene

Usymro je namijenjen za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u dijagnosticiranju i liječenju stanja za koja je Usymro indiciran.

Doziranje

Plak psorijaza

Preporučeno doziranje za lijek Usymro je početna doza od 45 mg koja se primjenjuje supkutano, nakon koje slijedi doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

U bolesnika koji nemaju terapijski odgovor do 28. tjedna liječenja mora se razmisliti o prestanku liječenja.

Bolesnici tjelesne težine > 100 kg

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

Psorijatični artritis (PsA)

Preporučeno doziranje za lijek Usymro je početna doza od 45 mg koja se primjenjuje supkutano, nakon koje slijedi doza od 45 mg 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana. Umjesto toga, u bolesnika tjelesne težine > 100 kg može se primijeniti 90 mg.

U bolesnika koji nemaju terapijski odgovor do 28. tjedna liječenja mora se razmisliti o prestanku liječenja.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Usymro nije ispitan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost primjene lijeka Usymro u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina ili u djece

sa psorijatičnim artritismom mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene.

Plak psorijaza u pedijatrijskih bolesnika (6 godina i stariji)

Preporučena doza lijeka Usymro temeljena na tjelesnoj težini prikazana je u nastavku (tablice 1 i 2). Usymro se mora primijeniti u 0. i 4. tjednu, a nakon toga svakih 12 tjedana.

Tablica1: Preporučena doza lijeka Usymro za psorijazu u pedijatrijskih bolesnika

Tjelesna težina u vrijeme doziranja	Preporučena doza
< 60 kg	0,75 mg/kg
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

Za izračun volumena injekcije (ml) za bolesnike tjelesne težine < 60 kg treba primijeniti sljedeću formulu: tjelesna težina (kg) × 0,0083 (ml/kg) ili vidjeti tablicu 2. Izračunati volumen treba zaokružiti na najbližih 0,01 ml i primijeniti pomoću štrcaljke s gradacijom od 1 ml. Bočica od 45 mg dostupna je za pedijatrijske bolesnike koji trebaju primiti manju dozu od pune doze od 45 mg.

Tablica2: Injekcijski volumeni lijeka Usymro za pedijatrijske bolesnike sa psorijazom < 60 kg

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (ml)
15	11,3	0,12
16	12,0	0,13
17	12,8	0,14
18	13,5	0,15
19	14,3	0,16
20	15,0	0,17
21	15,8	0,17
22	16,5	0,18
23	17,3	0,19
24	18,0	0,20
25	18,8	0,21
26	19,5	0,22
27	20,3	0,22
28	21,0	0,23
29	21,8	0,24
30	22,5	0,25
31	23,3	0,26
32	24,0	0,27
33	24,8	0,27
34	25,5	0,28
35	26,3	0,29
36	27,0	0,30
37	27,8	0,31
38	28,5	0,32
39	29,3	0,32
40	30,0	0,33
41	30,8	0,34
42	31,5	0,35
43	32,3	0,36
44	33,0	0,37
45	33,8	0,37
46	34,5	0,38
47	35,3	0,39
48	36,0	0,40
49	36,8	0,41
50	37,5	0,42

Tjelesna težina u vrijeme doziranja (kg)	Doza (mg)	Volumen injekcije (ml)
51	38,3	0,42
52	39,0	0,43
53	39,8	0,44
54	40,5	0,45
55	41,3	0,46
56	42,0	0,46
57	42,8	0,47
58	43,5	0,48
59	44,3	0,49

U bolesnika koji nemaju terapijski odgovor do 28. tjedna liječenja mora se razmisliti o prestanku liječenja.

Odrasli

Crohnova bolest

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

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Usymro 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 pri doziranju 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 ovisno o kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika u kojih se 16 tjedana nakon primjene uvedne intravenske doze ili 16 tjedana nakon prelaska na terapiju održavanja svakih 8 tjedana ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prestanak liječenja.

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

Ako se kod Crohnove bolesti liječenje privremeno prekine, nastavak liječenja supkutanim doziranjem svakih 8 tjedana siguran je i učinkovit.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje funkcije bubrega i jetre

Usymro nije ispitan u tim populacijama bolesnika. Ne mogu se dati preporuke za doziranje.

Pedijatrijska populacija

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika (bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg)

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

Prva supkutana primjena 90 mg lijeka Usymro treba biti u 8. tjednu nakon intravenske doze. Nakon

toga, preporučeno je doziranje svakih 12 tjedana.

Bolesnici koji izgube odgovor pri doziranju 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 ovisno o kliničkoj procjeni (vidjeti dio 5.1).

U bolesnika kod kojih se 16 tjedana nakon primjene uvodne intravenske doze ili 16 tjedana nakon prilagodbe doze ne pokaže terapijska korist treba razmotriti prestanak liječenja.

Imunomodulatori, spojevi 5-aminosalicilatne kiseline (5-ASA), antibiotici i/ili kortikosteroidi mogu se nastaviti uzimati tijekom liječenja lijekom Usymro. U bolesnika koji su odgovorili na liječenje lijekom Usymro ti se lijekovi mogu smanjiti ili obustaviti u skladu sa standardnom skrbi.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Usymro u liječenju Crohnove bolesti u pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine manje od 40 kg nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Usymro 45 mg u bočicama ili 45 mg i 90 mg u napunjenim štrcaljkama primjenjuje se samo supkutanim injekcijom. Ako je moguće, područja kože zahvaćena psorijazom trebaju se izbjegavati kao mjesta za davanje injekcije.

Nakon odgovarajućeg uvježbavanja tehnike primjene supkutanih injekcija, bolesnici ili njihovi njegovatelji mogu sami primjenjivati Usymro ako liječnik utvrdi da je to prikladno. Međutim, liječnik treba osigurati odgovarajuće praćenje bolesnika. Bolesnicima ili njihovim njegovateljima treba savjetovati da primijene propisanu količinu lijeka Usymro prema uputama navedenim u uputi o lijeku. Detaljne upute za primjenu nalaze se u uputi o lijeku.

Za daljnje upute o pripremi i posebnim mjerama opreza pri rukovanju 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 povećati rizik od infekcija i reaktivirati latentne infekcije. U kliničkim ispitivanjima i opservacijskom ispitivanju provedenom u bolesnika sa psorijazom nakon stavljanja lijeka u promet opažene su ozbiljne bakterijske, gljivične i virusne infekcije u bolesnika koji su primali ustekinumab (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih ustekinumabom bile su prijavljene oportunističke infekcije, uključujući reaktivaciju tuberkuloze, ostale oportunističke bakterijske infekcije (uključujući infekciju atipičnim mikobakterijama, 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).

Potrebno je oprezno razmotriti primjenu lijeka Usymro u bolesnika s kroničnom infekcijom ili anamnezom rekurentnih infekcija (vidjeti dio 4.3).

Prije početka liječenja lijekom Usymro mora se procijeniti je li u bolesnika prisutna infekcija tuberkulozom. Usymro se ne smije davati bolesnicima s aktivnom tuberkulozom (vidjeti dio 4.3). Liječenje latentne infekcije tuberkulozom mora se započeti prije primjene lijeka Usymro. U bolesnika s anamnezom latentne ili aktivne tuberkuloze u kojih se ne može utvrditi odgovarajući tijek liječenja također se mora razmotriti antituberkulozna terapija prije početka primjene lijeka Usymro. Bolesnici koji primaju Usymro moraju se pažljivo nadzirati zbog mogućih znakova i simptoma aktivne tuberkuloze tijekom i nakon liječenja.

Bolesnicima treba dati uputu 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 lijek Usymro ne smije se primjenjivati dok se infekcija ne izliječi.

Maligne bolesti

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

Nisu provedena ispitivanja koja bi uključila bolesnike s anamnezom maligne bolesti ili u kojima se nastavlja liječenje bolesnika u kojih se pojavila maligna bolest tijekom primanja lijeka Usymro. Stoga je potreban oprez pri razmatranju primjene lijeka Usymro u tih bolesnika.

Sve bolesnike, osobito one starije od 60 godina, bolesnike s anamnezom dugotrajne imunosupresivne terapije ili one koji su bili liječeni PUVA-om, treba pratiti zbog moguće 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 lijeka Usymro mora se prekinuti (vidjeti dio 4.8).

Respiratorne

Tijekom primjene ustekinumaba nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su slučajevi alergijskog alveolitisa, eozinofilne upale pluća i neinfektivne organizirajuće upale pluća. Klinička slika uključivala je kašalj, dispneju i intersticijske infiltrate nakon jedne do tri doze. Ozbiljni ishodi uključivali su respiratorno zatajenje i produljenu hospitalizaciju. Poboljšanje je prijavljeno nakon prekida primjene ustekinumaba i također, u nekim slučajevima, nakon primjene kortikosteroida. Ako je infekcija isključena i dijagnoza potvrđena, potrebno je prekinuti primjenu ustekinumaba i uvesti odgovarajuće liječenje (vidjeti dio 4.8).

Kardiovaskularni događaji

U bolesnika sa psorijazom izloženih ustekinumabu u opservacijskom ispitivanju nakon stavljanja lijeka u promet zabilježeni su kardiovaskularni događaji uključujući infarkt miokarda i cerebrovaskularni inzult. Tijekom liječenja ustekinumabom potrebno je redovito procjenjivati čimbenike rizika za kardiovaskularnu bolest.

Osjetljivost na lateks

Pokrov igle koja se nalazi na napunjenoj štrcaljki lijeka Usymro proizveden je od suhe prirodne gume (derivat lateksa) koja može izazvati alergijske reakcije u osoba osjetljivih na lateks.

Cijepljenja

Preporuka je da se živa virusna ili živa bakterijska cjepiva (kao što je cjepivo *Bacillus Calmette Guérin* (BCG)) ne smiju davati istovremeno s lijekom Usymro. Nisu provedena posebna ispitivanja u bolesnika koji su nedavno primili živa virusna ili živa bakterijska cjepiva. Podaci o sekundarnoj

transmisiji infekcije primjenom živih cjepiva u bolesnika koji se liječe lijekom Usymro nisu poznati. Prije cijepljenja živim virusnim ili živim bakterijskim cjepivom mora se prekinuti liječenje lijekom Usymro barem 15 tjedana nakon posljednje doze, a liječenje se može nastaviti nakon što protekne barem 2 tjedna od cijepljenja. Liječnici koji propisuju lijek moraju pročitati sažetak opisa svojstava lijeka za određeno cjepivo zbog dodatnih informacija i smjernica o istovremenoj primjeni imunosupresivnih lijekova nakon cijepljenja.

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

Bolesnici koji primaju lijek Usymro mogu istovremeno primiti inaktivirano ili neživo cjepivo.

Dugotrajno liječenje lijekom Usymro 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, nisu procijenjene. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije utjecao 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 lijeka Usymro ili kod prelaska s drugih imunosupresivnih bioloških lijekova (vidjeti dio 4.5).

Imunoterapija

Ustekinumab nije ispitivan u bolesnika koji su bili podvrgnuti alergenskoj imunoterapiji. Nije poznato može li lijek Usymro utjecati na alergensku imunoterapiju.

Ozbiljna stanja kože

U bolesnika sa psorijazom zabilježen je ekfolijativni dermatitis nakon liječenja ustekinumabom, (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 ekfolijativnog dermatitisa. Liječnici moraju paziti na eventualnu pojavu simptoma eritroderme psorijaze ili ekfolijativnog dermatitisa, kao dio postupka praćenja psorijaze u bolesnika. Ako se pojave ti simptomi, mora se uvesti odgovarajuće liječenje. Liječenje lijekom Usymro mora se 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. Ako se pojave lezije, posebice na dijelovima kože izloženima suncu ili praćene artralgijom, bolesnik treba brzo potražiti liječničku pomoć. Ako se potvrdi dijagnoza stanja povezanog s lupusom, potrebno je prekinuti liječenje ustekinumabom i započeti odgovarajuće liječenje.

Posebne populacije

Starije osobe (≥ 65 godina)

U kliničkim ispitivanjima za odobrene indikacije nisu opažene ukupne razlike u djelotvornosti ili sigurnosti između bolesnika u dobi od 65 godina i starijih koji su primali ustekinumab i mlađih bolesnika. Međutim, broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih nije dovoljan da bi se utvrdilo imaju li drugačiji odgovor na terapiju od mlađih bolesnika. Budući da starija populacija općenito ima višu incidenciju infekcija, potreban je oprez pri liječenju starijih bolesnika.

Sadržaj polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici i napunjenoj štrcaljki od 45 mg/0,5 ml te 0,10 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki od 90 mg/ml, što odgovara 0,10 mg/ml.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Živa cjepiva ne smiju se primjenjivati za vrijeme liječenja lijekom Usymro.

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

U analizama populacijske farmakokinetike u ispitivanjima faze 3 procijenjen je učinak lijekova koji se najčešće istodobno primjenjuju u bolesnika sa psorijazom (uključujući paracetamol, ibuprofen, acetilsalicilnatnu kiselinu, metformin, atorvastatin, levotiroksin) na farmakokinetiku ustekinumaba. Nije bilo znakova interakcije s istovremeno primijenjenim lijekovima. Analiza se temeljila na tome da je najmanje 100 bolesnika (> 5 % ispitivane populacije) istovremeno liječeno tim lijekovima tijekom najmanje 90 % trajanja ispitivanja. Na farmakokinetiku ustekinumaba nije utjecala istodobna primjena metotreksata (MTX), nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAIL), 6-merkaptopurina, azatioprina i oralnih kortikosteroida u bolesnika sa psorijatičnim artritisom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, kao ni prethodna izloženost anti TNF α lijekovima u bolesnika sa psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti ili prethodna izloženost biološkim lijekovima (npr. anti-TNF α lijekovima i/ili vedolizumabu) u bolesnika s ulceroznim kolitisom.

Rezultati *in vitro* ispitivanja i ispitivanja faze 1 u ispitanika s aktivnom Crohnovom bolesti ne pokazuju da je potrebna prilagodba 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 fototerapijom nisu ocijenjene. U ispitivanjima psorijatičnog artritisa, istodobno primijenjen MTX nije utjecao 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 moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja i još najmanje 15 tjedana nakon liječenja.

Trudnoća

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

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetan učinak na trudnoću, embriofetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3).

Međutim, dostupno kliničko iskustvo je ograničeno. Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Usymro 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. Primjena živih cjepiva (kao što je BCG cjepivo) dojenčadi koja je bila izložena ustekinumabu *in utero* ne preporučuje se dvanaest mjeseci nakon rođenja ili dok serumske razine ustekinumaba u dojenčeta ne postanu nemjerljive (vidjeti dijelove 4.4 i 4.5). U slučaju jasne kliničke koristi za pojedino dojenče, može se

razmotriti ranija primjena živog cjepiva ako su serumske razine ustekinumaba u dojenčeta nemjerljive.

Dojenje

Ograničeni podaci iz objavljene literature pokazuju 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 ustekinumaba u dojenčadi, potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje tijekom liječenja i do 15 tjedana nakon liječenja ili prekinuti liječenje lijekom Usymro uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Usymro za ženu.

Plodnost

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

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

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave ustekinumaba (> 5 %) u kontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u odraslih bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom bile su nazofaringitis i glavobolja. Većina je smatrana blagima te nisu zahtijevale prekid liječenja u ispitivanju. Najozbiljnije prijavljene nuspojave za ustekinumab bile su ozbiljne reakcije preosjetljivosti uključujući anafilaksiju (vidjeti dio 4.4). Ukupni sigurnosni profil bio je sličan za bolesnike sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, 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 sa psorijazom i/ili psorijatičnim artritismom, 1749 s Crohnovom bolesti i 826 bolesnika s ulceroznim kolitisom). To uključuje izloženost ustekinumabu u kontroliranim i nekontroliranim razdobljima kliničkih ispitivanja u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom od najmanje 6 mjeseci (4577 bolesnika) ili najmanje 1 godine (3648 bolesnika). Tako su 2194 bolesnika sa psorijazom, Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom bila izložena tijekom najmanje 4 godine, dok je 1148 bolesnika sa psorijazom ili Crohnovom bolesti bilo izloženo tijekom najmanje 5 godina.

U tablici 3 prikazan je popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa u odraslih bolesnika kao i nuspojave prijavljene nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su navedene prema klasifikaciji organskih sustava i sljedećih kategorija učestalosti: 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 redom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3. Popis nuspojava

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
Infekcije i infestacije	Često: infekcija gornjih dišnih puteva, nazofaringitis, sinusitis Manje često: celulitis, infekcije zuba, herpes zoster, infekcija donjih dišnih puteva, virusna infekcija gornjih dišnih puteva, 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

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost: nuspojave
	Manje često: pareza ličnog živca
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	Često: orofaringealni 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 sa psorijazom, psorijatičnim artritismom, Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom, stope infekcije ili ozbiljne infekcije u bolesnika liječenih ustekinumabom bile su slične onima u bolesnika koji su primali placebo. U placebom kontroliranom razdoblju tih kliničkih ispitivanja stopa infekcije bila je 1,36 po bolesnik-godini praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom i 1,34 u bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljne infekcije pojavile su se u stopi od 0,03 po bolesnik-godini praćenja u bolesnika liječenih ustekinumabom (30 ozbiljnih infekcija u 930 bolesnik-godina praćenja) i 0,03 u bolesnika koji su primali placebo (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, što odgovara izloženosti ustekinumabu od 15 227 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina u ispitivanjima psorijatične bolesti, 0,6 godina u ispitivanjima Crohnove bolesti i 2,3 godine u ispitivanjima ulceroznog kolitisa. Stopa infekcija bila je 0,85 po bolesnik-godini praćenja bolesnika liječenih ustekinumabom, 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, u 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 u bolesnika koji su primali placebo (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

u bolesnika koji su primali placebo (2 bolesnika u 433 bolesnik-godine praćenja).

Tijekom kontroliranih i nekontroliranih razdoblja kliničkih ispitivanja psorijaze, psorijatičnog artritisa, Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa, što odgovara izloženosti ustekinumabu od 15 205 bolesnik-godina u 6710 bolesnika, medijan praćenja bio je 1,2 godine; 1,7 godina u ispitivanju psorijatične bolesti, 0,6 godina u ispitivanju Crohnove bolesti i 2,3 godine u ispitivanju ulceroznog kolitisa. Maligne bolesti isključujući nemelanomski rak kože zabilježene su u 76 bolesnika u 15 205 bolesnik-godina praćenja (incidencija 0,50 na 100 bolesnik-godina praćenja za bolesnike liječene ustekinumabom). Incidencija malignih bolesti zabilježena u 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 ustekinumaba u liječenju psorijaze i psorijatičnog artritisa, osip i urtikarija opaženi su svaki u < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

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

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

Pedijatrijski bolesnici tjelesne težine najmanje 40 kg s Crohnovom bolesti

Sigurnost ustekinumaba ispitana je u jednom ispitivanju faze 1 u trajanju do 240 tjedana i jednom ispitivanju faze 3 u trajanju do 52 tjedna provedenima u pedijatrijskih bolesnika s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti. Sigurnosni profil u toj kohorti (n = 71) uglavnom je bio sličan onome opaženom u prethodnim ispitivanjima u odraslih bolesnika s Crohnovom bolesti.

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 primjenjivane su intravenski u kliničkim ispitivanjima bez toksičnosti koja ograničava dozu. U slučaju predoziranja, preporučuje se pratiti bolesnika zbog moguće pojave znakova ili simptoma nuspojava i odmah započeti s odgovarajućim simptomatskim liječenjem.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

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

Mehanizam djelovanja

Ustekinumab je potpuno ljudsko IgG1k monoklonsko protutijelo koje se specifično veže na zajedničku

p40 proteinsku podjedinicu ljudskih citokina interleukina (IL)-12 i IL-23. Ustekinumab inhibira bioaktivnost ljudskih interleukina IL-12 i IL-23 sprječavanjem vezanja p40 za IL-12R β 1 receptorski protein izražen na površini imunskih stanica. Ustekinumab se ne može vezati na IL-12 ili IL-23 koji je već vezan na IL-12R β 1 površinske stanične receptore. Tako ustekinumab vjerojatno neće pridonijeti komplementom ili protutijelima posredovanoj citotoksičnosti stanica koje nose receptore IL-12 i IL-23. IL-12 i IL-23 heterodimerni su citokini koje izlučuju aktivirane predočne stanice, kao što su makrofagi i dendritičke stanice, i oba citokina sudjeluju u imunskim funkcijama; IL-12 stimulira stanice prirodne ubojice (engl. *natural killer*, NK) i potiče diferencijaciju CD4⁺ T-stanica prema fenotipu T1 pomagačkih stanica (Th1), IL-23 inducira razvoj prema T17 pomagačkim stanicama (Th17). Međutim, abnormalna regulacija IL-12 i IL-23 bila je povezana s imunosno posredovanim bolestima, kao što su psorijaza, psorijatični artritis i Crohnova bolest.

Vežući se na zajedničku p40 podjedinicu IL-12 i IL-23, ustekinumab može imati klinički učinak kod psorijaze, psorijatičnog artritisa i Crohnove bolesti jer prekida Th1 i Th17 citokinske puteve koji imaju središnju ulogu u patologiji ovih bolesti.

U bolesnika s Crohnovom bolesti, liječenje ustekinumabom rezultiralo je smanjenjem upalnih biljega C-reaktivni protein (CRP) i fekalnog kalprotektina tijekom uvodne faze, 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 tijekom 252 tjedna.

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 u kojoj psorijaza nije liječena sistemski. Sličan udio odraslih bolesnika razvio je zaštitne razine protutijela protiv pneumokoka i tetanusa, a titri protutijela u bolesnika liječenih ustekinumabom bili su slični onima u kontrolnih bolesnika.

Klinička djelotvornost

Plak psorijaza (odrasli bolesnici)

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ispitana je u 1996 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji su bili kandidati za fototerapiju ili sistemsku terapiju. Dodatno, randomizirano, aktivno kontrolirano ispitivanje sa zaslijepljenim procijeniteljem ishoda usporedilo je ustekinumab i etanercept u bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji nisu imali primjeren terapijski odgovor na ciklosporin, MTX ili PUVA, nisu ih podnosili ili im je to liječenje bilo kontraindicirano.

Ispitivanje psorijaze 1 (PHOENIX 1) procijenilo je 766 bolesnika, od kojih 53 % nije odgovorilo drugu sistemsku terapiju, nije je podnosilo ili im je bila kontraindicirana. Bolesnici randomizirani na ustekinumab primili su doze od 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. tjednu, nakon čega je slijedila ista doza lijeka svakih 12 tjedana. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu primili su placebo u 0. i 4. tjednu, potom su u 12. i 16. tjednu prešli na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg), nakon čega je slijedilo doziranje svakih 12 tjedana. Bolesnici koji su prvotno randomizirani na ustekinumab i koji su prema indeksu površine i težine psorijaze (engl. *Psoriasis Area and Severity Indeks*, PASI) postigli odgovor 75 (PASI poboljšanje od barem 75 % u odnosu na početnu procjenu) ponovno su randomizirani u 28. tjednu i u 40. tjednu kako bi primali ustekinumab svakih 12 tjedana ili placebo (tj. prekinuli terapiju). Bolesnicima koji su tijekom ponovne randomizacije u 40. tjednu svrstani u skupinu koja je primala placebo ponovno je započela primjena ustekinumaba prema njihovom početnom planu doziranja ako su izgubili najmanje 50 % PASI poboljšanja prethodno ostvarenog u 40. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 76 tjedana nakon prve primjene ispitivanog liječenja.

Ispitivanje psorijaze 2 (PHOENIX 2) procijenilo je 1230 bolesnika od kojih 61 % nije imao terapijski odgovor, nije podnosio ili je imao kontraindikacije za drugu sistemsku terapiju. Bolesnici randomizirani na ustekinumab dobili su doze od 45 mg ili 90 mg u 0. i 4. tjednu nakon čega je slijedila dodatna doza u 16. tjednu. Bolesnici randomizirani u placebo skupinu prešli su nakon pimanja placeba u 0. i 4. tjednu na primanje ustekinumaba (od 45 mg ili 90 mg) u 12. i 16. tjednu. Svi bolesnici praćeni su do 52. tjedna nakon prve primjene ispitivanog liječenja.

Ispitivanjem psorijaze 3 (ACCEPT) procijenjena su 903 bolesnika s umjerenom do teškom psorijazom koji nisu adekvatno odgovorili na drugu sistemsku terapiju, nisu je podnosili ili im je bila kontraindicirana. Uspoređena je djelotvornost ustekinumaba i etanercepta i procijenjena sigurnost ustekinumaba i etanercepta. Tijekom 12-tjednog aktivno kontroliranog dijela ispitivanja bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene etanerceptom (50 mg dva puta tjedno), ustekinumabom u dozi od 45 mg u 0. i 4. tjednu ili ustekinumabom u dozi od 90 mg u 0. i 4. tjednu.

Karakteristike bolesti na početku ispitivanja bile su podjednake u svim liječenim skupinama u ispitivanjima psorijaze 1 i 2 s početnim medijanom PASI rezultata od 17 do 18 i početnim medijanom 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 opažena je i u ispitivanju psorijaze 3.

Primarna mjera ishoda ovih ispitivanja bila je udio bolesnika koji su u 12. tjednu postigli terapijski odgovor PASI 75 u odnosu na početnu vrijednost (vidjeti tablice 4 i 5).

Tablica 4: Sažetak kliničkog odgovora u ispitivanju psorijaze 1 (PHOENIX 1) i ispitivanju psorijaze 2 (PHOENIX 2)

	12. tjedan 2 doze (0. i 4. tjedan)			28. tjedan 3 doze (0., 4. i 16. tjedan)	
	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 placebo (PBO).

^b PGA (engl. *Physician Global Assessment*) = liječnikova opća procjena bolesnikova zdravstvenoga stanja

Tablica 5: Sažetak kliničkog odgovora u 12. tjednu u ispitivanju psorijaze 3 (ACCEPT)

	Ispitivanje psorijaze 3		
	Etanercept 24 doze (50 mg dva puta tjedno)	Ustekinumab 2 doze (0. i 4. tjedan)	
		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
PGA 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 bilo je značajno superiorno uz kontinuirano liječenje u usporedbi s prekinutim liječenjem ($p < 0,001$). Slični rezultati uočeni su kod svake doze ustekinumaba. Nakon godinu dana (52. tjedan), 89 % bolesnika ponovno randomiziranih na terapiju održavanja imalo je odgovor PASI 75 u usporedbi sa 63 % bolesnika ponovno randomiziranih na placebo (prekid liječenja) ($p < 0,001$). Nakon 18 mjeseci (76. tjedan), 84 % bolesnika koji su ponovno randomizirani na terapiju održavanja imalo je odgovor PASI 75 u usporedbi s 19 % bolesnika ponovno randomiziranih u placebo skupinu (prekid liječenja). Nakon 3 godine (148. tjedan), 82 % bolesnika koji su ponovno randomizirani na terapiju održavanja imalo je odgovor PASI 75. Nakon 5 godina (244. tjedan), 80 % bolesnika koji su ponovno randomizirani na terapiju održavanja imalo je PASI odgovor 75.

U bolesnika koji su pri ponovnoj randomizaciji pripali placebo skupini i u kojih je ponovno započeo početni režim liječenja ustekinumabom nakon gubitka ≥ 50 % PASI vrijednosti, njih 85 % imalo je PASI odgovor 75 u roku od 12 tjedana od ponovnog početka terapije.

U ispitivanju psorijaze 1, u 2. tjednu i 12. tjednu pokazano je značajno veće poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti DLQI u svim skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanje se održalo do 28. tjedna. Jednako tako, došlo je do značajnog poboljšanja u ispitivanju psorijaze 2 u 4. i 12. tjednu, koje se zadržalo sve do 24. tjedna. U ispitivanju psorijaze 1, poboljšanja psorijaze noktiju (indeks ozbiljnosti psorijaze noktiju [engl. *Nail Psoriasis Severity Index*]), sažetih rezultata fizičkih i mentalnih komponenti upitnika SF-36 i vizualno analogne skale (engl. *Visual Analogue Scale*, VAS) svrbeža također su bila značajna u svakoj skupini liječenoj ustekinumabom ako se uspoređi s placebom. U ispitivanju psorijaze 2, bolnička ljestvica za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*, HADS) i te upitnik o radnim ograničenjima (engl. *Work Limitations Questionnaire*, WLQ) također su se značajno poboljšali u svakoj skupini liječenoj 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 u 972 bolesnika u dva randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u bolesnika s aktivnim PsA (≥ 5 otečenih zglobova i ≥ 5 bolnih zglobova) unatoč 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 poliartrikularni artritis bez prisutnih reumatoidnih čvorića (39 %), spondilitis s perifernim

artritisom (28 %), asimetrični periferni artritis (21 %), zahvaćenost distalnih interfalangealnih zglobova (12 %) i artritis mutilans (0,5 %). Na početku oba ispitivanja više od 70 % bolesnika imalo je entezitis, a 40 % daktilitis. Bolesnici su bili randomizirani u skupine liječene ustekinumabom od 45 mg, 90 mg ili placebo primijenjenima 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 ispitivanjima 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 jednim ili više anti-TNF α lijekova, od kojih je više od 70 % prekinulo anti-TNF α liječenje zbog nedjelotvornosti ili nepodnošljivosti u bilo kojem trenutku.

Znakovi i simptomi

Liječenje ustekinumabom rezultiralo je značajnim poboljšanjem u mjerama aktivnosti bolesti u usporedbi s placebo 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 6 u nastavku.

Tablica 6: 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	PBO	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
Broj bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d	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 %)
Broj bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d	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 %)
Broj bolesnika s $\geq 3\%$ BSA^d	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 na $\geq 3\%$ površine tijela (engl. *body surface area*, BSA) na početku liječenja

Odgovori ACR 20, 50 i 70 nastavili su se poboljšavati ili su se održali do 52. tjedna (ispitivanja PsA 1 i 2) i 100 tjedana (ispitivanje PsA 1). U ispitivanju PsA 1, odgovor ACR 20 u 100. tjednu postiglo je 57 % uz 45 mg odnosno 64 % uz 90 mg. U ispitivanju PsA 2, ACR 20 odgovor u 52. tjednu postiglo je 47 % uz 45 mg odnosno 48 % uz 90 mg.

Udio bolesnika koji su postigli odgovor prema modificiranim kriterijima za odgovor PsA (engl. *PsA response criteria*, PsARC) bio je značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u odnosu na placebo u 24. tjednu. Odgovori prema PsARC-u održali su se do 52. i 100. tjedna. Veći udio bolesnika liječenih ustekinumabom koji su na početku imali spondilitis s perifernim artritisom pokazao je 50 %-tno i 70 %-tno poboljšanje rezultata na indeksu aktivnosti ankilozantnog spondilitisa (engl. *Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index*, BASDAI) u usporedbi s placebo skupinom u 24. tjednu.

Odgovori zabilježeni u skupinama liječenim ustekinumabom bili su slični u bolesnika koji su istodobno primali MTX i u bolesnika koji ga nisu istodobno primali te su se održali do 52. i 100. tjedna. Bolesnici prethodno liječeni anti-TNF α lijekovima koji su primili ustekinumab postigli 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 do 52. tjedna.

U bolesnika s entezitisom i/ili daktilitisom na početku liječenja u ispitivanju PsA 1 zabilježeno je značajno poboljšanje bodova za entezitis i daktilitis u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom u 24. tjednu. U ispitivanju PsA 2 značajno poboljšanje bodova za entezitis i poboljšanje brojčane vrijednosti (nije bilo statistički značajno) bodova za daktilitis opaženo je u skupini koja je primala ustekinumab od 90 mg u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Poboljšanja bodova za entezitis i daktilitis održala su se do 52. i 100. tjedna.

Radiografski odgovor

Strukturna oštećenja u objema šakama i stopalima bila su izražena kao promjena ukupnog van der Heijde-Sharpvog (vdH-S) rezultata, modificiranog za PsA dodavanjem distalnih interfalangealnih zglobova šake, u odnosu na početne vrijednosti. Provedena je unaprijed planirana integrirana analiza s kombiniranim podacima za 927 ispitanika iz ispitivanja PsA 1 i 2. Ustekinumab je pokazao statistički značajno smanjenje brzine progresije strukturnih oštećenja u usporedbi s placebom, mjereno promjenom od početne vrijednosti do 24. tjedna u ukupnom modificiranom vdH-S rezultatu (srednja vrijednost $\pm$ SD rezultata bila 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 koja je primala 45 mg ($p < 0,05$) odnosno 90 mg ($p < 0,001$) ustekinumaba). Ovom su učinku najviše pridonijeli rezultati u ispitivanju PsA 1. Učinak se smatra dokazanim bez obzira na istovremeno uzimanje MTX-a i održao se do 52. tjedna (integrirana analiza) i 100. tjedna (ispitivanje PsA 1).

Fizička funkcija i kvaliteta života povezana sa zdravljem

Bolesnici liječeni ustekinumabom pokazali su značajno poboljšanje u fizičkoj funkciji procijenjenoj pomoću pokazatelja funkcionalne sposobnosti na upitniku za procjenu zdravlja (engl. *Disability Index of the Health Assessment Questionnaire*, HAQ-DI) u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje u HAQ-DI rezultatu za $\geq 0,3$ od početne vrijednosti bio je značajno veći u skupinama koje su primale ustekinumab u odnosu na placebo. Poboljšanje HAQ-DI rezultata u odnosu na početne vrijednosti održalo se do 52. i 100. tjedna.

Došlo je do značajnog poboljšanja DLQI rezultata u skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu, koje se održalo do 52. i 100. tjedna. U ispitivanju PsA 2 zabilježeno je značajno poboljšanje u rezultatu za umor na upitniku za funkcionalnu procjenu terapije kronične bolesti (engl. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue*, FACIT-F) u

skupinama koje su primale ustekinumab u usporedbi s placebom u 24. tjednu. Udio bolesnika koji su postigli klinički značajno poboljšanje vezano uz umor (4 boda u FACIT-F) također je bio značajno veći u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi s placebom. Poboljšanja FACIT rezultata održana su do 52. tjedna.

Pedijatrijska populacija

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

Pedijatrijska plak psorijaza

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

Adolescentni bolesnici (12 – 17 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitana je u 110 pedijatrijskih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 12 do 17 godina u multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze 3 (CADMUS). Bolesnici su bili randomizirani kako bi primili 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. U 12. tjednu, bolesnici koji su primali placebo prešli su na ustekinumab.

Bolesnici s PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 i BSA zahvaćenošću od najmanje 10 %, koji su bili kandidati za sistemsku terapiju ili fototerapiju, bili su 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 rezultat čist (0) ili minimalan (1). Sekundarne mjere ishoda uključivale su 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 ukupnog rezultata na ljestvici 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 7).

Nakon prve primjene ispitivanog lijeka djelotvornost je praćena u svih bolesnika do 52. tjedna. Udio bolesnika s PGA rezultatom čist (0) ili minimalan (1) i udio koji je postigao PASI 75 počeo se razlikovati između skupina liječenih ustekinumabom i skupine koja je primala placebo na prvom pregledu nakon početka liječenja u 4. tjednu, postižući maksimum do 12. tjedna. Poboljšanja u rezultatima PGA, PASI, CDLQI i PedsQL održana su do 52. tjedna (tablica 7).

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

Ispitivanje psorijaze u pedijatrijskih bolesnika (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 alat za procjenu 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.

^c p = 0,002

^d PedsQL: ukupni zbroj bodova na ljestvici PedsQL općenita je 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 do 12. tjedna, preporučena doza i polovina preporučene doze imale su uglavnom sličnu djelotvornost u obje skupine s obzirom na primarnu mjeru ishoda (69,4 % odnosno 67,6 %), premda je postojao dokaz o odgovoru na dozu prema kriterijima za višu razinu djelotvornosti (npr. PGA čist (0), PASI 90). Nakon 12. tjedna djelotvornost je općenito bila viša 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 na kraju svakog 12-tjednog intervala primjene. Preporučena doza i polovinu preporučene doze imale su sličan sigurnosni profil.

Djeca (6 – 11 godina)

Djelotvornost ustekinumaba ispitivala se u 44 pedijatrijska bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom u dobi od 6 do 11 godina u sklopu otvorenog, neusporednog, multicentričnog ispitivanja faze 3 (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 sistemsku terapiju 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 rezultat 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 8).

Nakon prve primjene ispitivanog lijeka djelotvornost je praćena u svih bolesnika do 52. tjedna. Udio bolesnika u kojih je u 12. tjednu zabilježen PGA rezultat čist (0) ili minimalan (1) iznosio je 77,3 %. Djelotvornost (koja se definirala kao PGA 0 ili 1) opažena je već u 4. tjednu, pri prvom pregledu nakon početka ispitivanja, a udio ispitanika koji su postigli PGA rezultat 0 ili 1 povećavao se do 16. tjedna, da bi se zatim održao na relativno stabilnoj razini do 52. tjedna. Poboljšanja rezultata PGA, PASI i CDLQI održala su se do 52. tjedna (tablica 8).

Tablica 8: Sažetak primarnih i sekundarnih mjera ishoda u 12. tjednu i 52. tjednu

Ispitivanje psorijaze u pedijatrijskih bolesnika (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 (rezultat indeksa aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Crohn's Disease Activity Index*, CDAI] od ≥ 220 i ≤ 450). Klinički program razvoja lijeka sastojao se od dva ispitivanja uvodnog intravenskog liječenja (UNITI-1 i UNITI-2) u trajanju od 8 tjedana, nakon čega je uslijedilo ispitivanje randomizirane primjene supkutane terapije održavanja u trajanju od 44 tjedna (IM-UNITI), što je iznosilo 52 tjedna terapije.

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

U bolesnika u ispitivanju UNITI-1 prethodna anti-TNF α terapija nije bila uspješna ili je nisu podnosili. Otprilike 48 % bolesnika nije bilo uspješno liječeno jednom prethodnom anti-TNF α terapiju, a 52 % nije bilo uspješno liječeno 2 ili 3 prethodnima anti-TNF α terapijama. U ovom ispitivanju, 29,1 % bolesnika imalo je neadekvatan početni odgovor (izostanak terapijskog odgovora), 69,4 % je odgovorilo, ali je izgubilo odgovor (gubitak terapijskog odgovora), a 36,4% ih nije podnosilo anti-TNF α terapiju.

U bolesnika u ispitivanju UNITI-2 najmanje jedna konvencionalna terapija nije bila uspješna,

uključujući kortikosteroide ili imunomodulatore, ti bolesnici nisu prethodno bili liječeni anti-TNF- α terapijom (68,6 %) ili su prethodno primili anti-TNF α terapiju ali bez uspjeha (31,4 %).

U ispitivanjima UNITI-1 i UNITI-2, u skupini liječenoj ustekinumabom značajno je veći udio bolesnika imao klinički odgovor i remisiju u usporedbi s placebom (tablica 9). 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 koja je primala doze određene prema tjelesnoj težini u usporedbi sa skupinom koja je primala dozu od 130 mg te se stoga doziranje određeno prema tjelesnoj težini preporučuje za intravensku uvodnu dozu.

Tablica 9: Indukcija kliničkog odgovora i remisija u ispitivanjima 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 rezultat < 150; Klinički odgovor definiran je kao smanjenje CDAI rezultata za barem 100 bodova ili stanje kliničke remisije

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

* Neuspješno liječenje anti-TNF α terapijom

** Neuspješno liječenje konvencionalnim terapijama

^a p < 0,001

^b p < 0,01

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

Značajno veći udio bolesnika održao je kliničku remisiju i odgovor u skupinama liječenim ustekinumabom u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo u 44. tjednu (vidjeti tablicu 10).

Tablica 10: 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 % ^a	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 definirana je kao CDAI rezultat < 150; Klinički odgovor definiran je kao smanjenje u CDAI rezultata za barem 100 bodova ili stanje kliničke remisije

* Placebo skupina sastojala se 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 ispitivanju IM-UNITI terapijski odgovor na ustekinumab nije se održao u 29 od 129 bolesnika liječenih svakih 12 tjedana i njima je bilo dopušteno prilagoditi dozu kako bi primali ustekinumab svakih 8 tjedana. Gubitak odgovora bio je definiran kao CDAI rezultat $\geq$ 220 bodova i povećanje CDAI rezultata za $\geq$ 100 bodova u odnosu na početnu vrijednost. 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 90 mg ustekinumaba supkutanom injekcijom. Osam tjedana kasnije, 50,5 % bolesnika postiglo je klinički odgovor i nastavilo je primati dozu održavanja svakih 8 tjedana; u većine tih bolesnika koji su nastavili primati dozu održavanja odgovor se održao (68,1 %) i postigla remisija (50,2 %) u 44. tjednu, u sličnim udjelima kao u bolesnika koji su inicijalno odgovorili na uvođenje ustekinumaba.

Od 131 bolesnika koji je odgovorio na uvođenje ustekinumaba i koji je bio randomiziran u placebo skupinu na početku ispitivanja terapije održavanja, njih 51 naknadno je izgubilo odgovor i primalo 90 mg ustekinumaba supkutano svakih 8 tjedana. Većina bolesnika koji su izgubili odgovor ponovno je nastavila s primjenom ustekinumaba unutar 24 tjedna od uvodne 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 ispitivanju IM-UNITI bolesnici koji su završili ispitivanje kroz 44 tjedna ispunili su uvjete za nastavak liječenja u produžetku ispitivanja. Među 567 bolesnika koji su ušli u produžetak ispitivanja i bili liječeni ustekinumabom klinička remisija i odgovor bili su općenito održani do 252. tjedna i u bolesnika koji su neuspješno liječeni TNF-terapijama i u bolesnika koji su neuspješno liječeni konvencionalnim terapijama.

Nisu opaženi novi sigurnosni problemi u tom produžetku ispitivanja u kojem je liječenje bolesnika s Crohnovom bolesti trajalo do 5 godina.

Endoskopija

Endoskopski izgled sluznice bio je ocijenjen u 252 bolesnika koji su se, s obzirom na početne vrijednosti endoskopski utvrđene aktivnosti bolesti, smatrali pogodnima za uključanje u podispitivanje. Primarna mjera ishoda bila je promjena od početne vrijednosti u pojednostavljenoj ocjeni endoskopski utvrđene težine bolesti za Crohnovu bolest (engl. *Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease*, SES-CD), kompozitnoj ocjeni prisutnosti/veličine ulkusa, udjela površine sluznice prekrivene ulkusima, udjela površine sluznice zahvaćene bilo kakvim drugim lezijama i prisutnosti/tipa suženja/striktura u 5 segmentala ileuma i kolona. U 8. tjednu, nakon jedne intravenske uvedne doze, promjena u SES-CD rezultatu bila je veća u skupini koja je primala ustekinumab (n = 155, srednja vrijednost promjene = -2,8) nego u skupini koja je primala placebo (n = 97, srednja vrijednost promjene = -0,7, p = 0,012).

Odgovor fistula

U podskupini bolesnika s aktivnim fistulama na početku (8,8 %; n = 26), 12/15 (80 %) bolesnika liječenih ustekinumabom postiglo je odgovor fistula tijekom 44 tjedna (definirano kao ≥ 50 %-tno smanjenje broja aktivnih fistula u odnosu na početnu vrijednost u ispitivanju uvednog liječenja) u usporedbi s 5/11 (45,5 %) koji su bili izloženi placebo.

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

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

Imunogenost

Tijekom liječenja ustekinumabom mogu se razviti protutijela na ustekinumab, koja su većinom neutralizirajuća. Stvaranje protutijela na ustekinumab povezano je s povećanim klirensom i smanjenom djelotvornošću ustekinumaba, osim u bolesnika s Crohnovom bolesti ili ulceroznim kolitisom, u 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 ustekinumaba u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za Crohnovu bolest i ulcerozni kolitis (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Crohnova bolest u pedijatrijskih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost ustekinumaba ocijenjene su u 48 pedijatrijskih bolesnika tjelesne težine najmanje 40 kg u interim analizi multicentričnog ispitivanja faze 3 (UNITI-Jr) za pedijatrijske bolesnike s umjerenim do teškim oblikom aktivne Crohnove bolesti (što se definiralo kao pedijatrijski indeks aktivnosti Crohnove bolesti [engl. *Paediatric Crohn's Disease Activity Index*, PCDAI] > 30) do 52. tjedna liječenja (8 tjedana uvednog liječenja i 44 tjedna terapije održavanja). Bolesnici uključeni u ispitivanje imali su neadekvatan odgovor na prethodnu biološku ili konvencionalnu terapiju za Crohnovu bolest ili nisu podnosili takvu terapiju. Ispitivanje je uključivalo otvoreno uvedno liječenje jednom intravenskom dozom ustekinumaba od približno 6 mg/kg (vidjeti dio 4.2), nakon čega je slijedila randomizirana, dvostruko slijepa terapija održavanja ustekinumabom u dozi od 90 mg koji se primjenjivao supkutano svakih 8 tjedana ili svakih 12 tjedana.

Rezultati za djelotvornost

Primarna mjera ishoda u ispitivanju bila je klinička remisija u 8. tjednu uvednog liječenja (definirana

kao PCDAI rezultat ≤ 10). Udio bolesnika koji su postigli kliničku remisiju iznosio je 52,1 % (25/48), što je usporedivo s rezultatom opaženim u ispitivanjima ustekinumaba faze 3 u odraslih bolesnika.

Klinički odgovor opažen je već u 3. tjednu. Udio bolesnika s kliničkim odgovorom u 8. tjednu (koji se definirao kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za $> 12,5$ bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30) iznosio je 93,8 % (45/48).

U tablici 11 prikazane su analize sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja."

Tablica 11: Sažetak sekundarnih mjera ishoda do 44. tjedna terapije održavanja

	90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana N = 23	90 mg ustekinumaba svakih 12 tjedana N = 25	Ukupan broj bolesnika N = 48
Klinička remisija *	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinička remisija bez primjene kortikosteroida §	43,5 % (10/23)	60,0 % (15/25)	52,1 % (25/48)
Klinička remisija u bolesnika koji su bili u kliničkoj remisiji u 8. tjednu uvodnog liječenja *	64,3 % (9/14)		60,0 % (15/25)
Klinički odgovor †	52,2 % (12/23)	60,0 % (15/25)	56,3 % (27/48)
Endoskopski odgovor £	22,7 % (5/22)	28,0 % (7/25)	25,5 % (12/47)

* Klinička remisija definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova.

§ Remisija bez primjene kortikosteroida definirana je kao PCDAI rezultat ≤ 10 bodova bez primjene kortikosteroida najmanje 90 dana prije 44. tjedna terapije održavanja.

† Klinički odgovor definiran je kao smanjenje početnog PCDAI rezultata za $\geq 12,5$ bodova i ukupan PCDAI rezultat ne veći od 30.

£ Endoskopski odgovor definiran je kao smanjenje SES-CD rezultata za ≥ 50 % ili SES-CD rezultat ≤ 2 u bolesnika kojima je početni SES-CD rezultat iznosio ≥ 3 .

Prilagodba učestalosti doziranja

Bolesnici koji su ušli u režim održavanja i izgubili odgovor (engl. *loss of response*, LOR) na temelju PCDAI rezultata ispunjavali su uvjete za prilagodbu doze. Bolesnici su ili prebačeni s liječenja svakih 12 tjedana na svakih 8 tjedana ili su ostali na liječenju svakih 8 tjedana (lažna prilagodba). U 2 bolesnika doza je prilagođena na kraći intervalu doziranja. U tih je bolesnika klinička remisija postignuta u 100 % (2/2) bolesnika 8 tjedana nakon prilagodbe doze.

Sigurnosni profil uvodnog režima doziranja i oba režima primjene doze održavanja u pedijatrijskoj populaciji tjelesne težine najmanje 40 kg usporediv je s onima ustanovljenim u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti (vidjeti dio 4.8).

Upalni biološki biljezi u serumu i fecesu

Srednja vrijednost promjene koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) i fekalnog kalprotektina od početka ispitivanja do 44. tjedna terapije održavanja iznosila je -11,17 mg/l (24,159) odnosno -538,2 mg/kg (1271,33).

Kvaliteta života povezana sa zdravljem

Ukupni rezultati upitnika IMPACT-III i rezultati za sve poddomene (crijevni simptomi, sistemski simptomi povezani s umorom i blagostanje) pokazali su klinički značajna poboljšanja nakon 52 tjedna.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Medijan vremena do postizanja maksimalne serumske koncentracije (t_{max}) bio je 8,5 dana nakon supkutane primjene jedne doze od 90 mg zdravim ispitanicima. Medijan t_{max} vrijednosti ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene doze od 45 mg ili 90 mg bolesnicima sa psorijazom mogle su se usporediti s onima opaženima u zdravim ispitanika.

Procijenjena apsolutna bioraspoloživost ustekinumaba nakon jedne supkutane primjene bila je 57,2 % u bolesnika sa psorijazom.

Distribucija

Medijan volumena distribucije tijekom terminalne faze (V_z) nakon jedne intravenske primjene u bolesnika sa psorijazom bio je u rasponu od 57 do 83 ml/kg.

Biotransformacija

Točan metabolički put ustekinumaba nije poznat.

Eliminacija

Medijan sistemskog klirensa (CL) nakon jedne intravenske primjene bolesnicima sa psorijazom bio je u rasponu od 1,99 do 2,34 ml/dan na kg. Medijan poluvijeka ($t_{1/2}$) ustekinumaba bio je približno 3 tjedna u bolesnika sa psorijazom, psorijatičnim artritisom ili Crohnovom bolesti i bio je 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 u bolesnika sa psorijazom. Spol nije utjecao na CL/F ustekinumaba. Analize populacijske farmakokinetike pokazale su da postoji trend prema višem klirensu ustekinumaba u 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 u rasponu od 0,09 mg/kg do 4,5 mg/kg ili nakon jedne supkutane primjene pri dozama u rasponu od približno 24 mg do 240 mg u bolesnika sa psorijazom.

Jednokratna doza u odnosu na višekratno doziranje

Profili serumske koncentracije-vremena ustekinumaba općenito su bili predvidljivi nakon jednokratne ili višekratne supkutane primjene. U bolesnika sa psorijazom, serumske koncentracije ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže postignute su do 28. tjedna nakon početnih supkutanih doza u 0. i 4. tjednu, nakon čega su slijedile doze svakih 12 tjedana. Medijan najniže koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže bio je u rasponu 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, nakon intravenske doze od ~6 mg/kg, počevši od 8. tjedna 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. Najniže razine ustekinumaba u stanju dinamičke ravnoteže koje su rezultat primjene 90 mg ustekinumaba svakih 8 tjedana bile su povezane s višim stopama kliničke remisije u usporedbi s najnižim razinama u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene 90 mg svakih 12 tjedana.

Utjecaj težine na farmakokinetiku

U analizi populacijske farmakokinetike u kojoj su se koristili podaci bolesnika sa psorijazom utvrđeno je da je tjelesna težina najznačajnija kovarijabla koja utječe na klirens ustekinumaba. Medijan CL/F u bolesnika težine > 100 kg bio je približno 55 % viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan V/F u bolesnika težine > 100 kg bio je približno 37 % viši u usporedbi s bolesnicima težine ≤ 100 kg. Medijan najniže serumske koncentracije ustekinumaba u bolesnika veće tjelesne težine (> 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 90 mg mogla se usporediti s bolesnicima manje tjelesne težine (≤ 100 kg) u skupini koja je primala dozu od 45 mg. Slični rezultati dobiveni su u potvrđnoj analizi populacijske farmakokinetike u kojoj su se koristili podaci bolesnika sa psorijatičnim artritisom.

Prilagodba učestalosti primjene lijeka

Prema opaženim podacima i analizama populacijske farmakokinetike, među bolesnicima s

Crohnovom bolesti 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.

Posebne populacije

Nisu dostupni farmakokinetički podaci za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega ili jetre. Nisu provedena posebna ispitivanja u starijih bolesnika.

Farmakokinetika ustekinumaba bila je općenito slična u bolesnika sa psorijazom azijskog i ne-azijskog porijekla.

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

U analizi populacijske farmakokinetike nije bilo znakova da duhan ili alkohol utječu na farmakokinetiku ustekinumaba.

Serumske koncentracije ustekinumaba u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 6 do 17 godina sa psorijazom, liječenih preporučenom dozom koja se temelji na tjelesnoj težini, općenito su bile usporedive s onima u odrasloj populaciji bolesnika sa psorijazom liječenih dozom za odrasle. Serumske koncentracije ustekinumaba u pedijatrijskih bolesnika sa 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.

Serumske koncentracije u stanju dinamičke ravnoteže u pedijatrijskih bolesnika s Crohnovom bolesti tjelesne težine najmanje 40 kg bile su usporedive s onima u odrasloj populaciji s Crohnovom bolesti.

Regulacija enzima CYP450

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

Otvoreno ispitivanje interakcija lijekova faze 1, ispitivanje CNTO1275CRD1003, provedeno je kako bi se procijenio učinak ustekinumaba na aktivnosti enzima citokroma P450 nakon primjene uvodne doze i doze održavanja u bolesnika s aktivnom Crohnovom bolesti ($n = 18$). Nisu opažene klinički značajne promjene u izloženosti kofeinu (supstrat CYP1A2), varfarinu (supstrat CYP2C9), omeprazolu (supstrat CYP2C19), deksketorfanu (supstrat CYP2D6) ili midazolamu (supstrat CYP3A) kada su se primjenjivali istovremeno s ustekinumabom u odobrenoj preporučenoj dozi 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 i razvojne i reproduktivne toksičnosti, uključujući sigurnosne farmakološke procjene. U ispitivanjima razvojne i reproduktivne toksičnosti u cynomolgus majmuna nisu opaženi štetni učinci na pokazatelje muške plodnosti niti kongenitalne anomalije ili razvojna toksičnost. Nisu opaženi štetni učinci na pokazatelje ženske plodnosti kod primjene analognih protutijela na IL-12/23 u miševa.

Razine doza u ispitivanjima na životinjama bile su približno 45 puta više od najviše ekvivalentne doze namijenjene za primjenu u bolesnika sa psorijazom i rezultirale su vršnim koncentracijama u serumu u majmuna koje su bile više od 100 puta veće od onih opaženih u 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

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
polisorbat 80 (E433)
saharoza
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

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

6.3 Rok valjanosti

Usymro 45 mg otopina za injekciju
2 godine

Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
3 godine

Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
2 godine

Pojedinačne napunjene štrcaljke mogu se čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 40 dana u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kad je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku bacite ako se ne upotrijebi unutar 40 dana na sobnoj temperaturi ili do isteka roka valjanosti, ovisno o tome što nastupi ranije.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

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

Bočicu ili 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

Usymro 45 mg otopina za injekciju

0.5 ml otopine u bočici od 2 ml izrađenoj od stakla tipa I, zatvorenoj obloženim klorobutilnim gumenim čepom.

Usymro 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 suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Štrcaljka je opremljena

pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljku

1 ml otopine u štrcaljki od 1 ml izrađenoj od stakla tipa 1, s pričvršćenom iglom od nehrđajućeg čelika i pokrovom igle koji sadrži suhu prirodnu gumu (derivat lateksa). Štrcaljka je opremljena pasivnim sigurnosnim štitnikom.

Usymro je dostupan u pakiranju s 1 bočicom ili u pakiranju s 1 napunjenom štrcaljkom.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Bočicu ili napunjenu štrcaljku s otopinom lijeka Usymro ne smije se tresti. Otopinu treba vizualno pregledati radi prisutnosti čestica ili promjene boje prije supkutane primjene. Otopina je bistra do blago opalescentna, bezbojna do svijetložuta. 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 Usymro dosegne sobnu temperaturu (približno pola sata). Detaljne upute za korištenje dane su u uputi o lijeku.

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

Kod upotrebe jednodozne bočice preporučuje se korištenje štrcaljke volumena 1 ml i igle veličine 27 G / 13 mm.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

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

Usymro 45 mg otopina za injekciju
EU/1/25/1957/001

Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/25/1957/002

Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
EU/1/25/1957/003

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja:

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 ZAHTJEVI 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 adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Bio-Thera Solutions, Ltd.
155 Yaotianhe Street
Huangpu District
Guangzhou, Guangdong
Kina 511356

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Cilatus Manufacturing Service Limited
Pembroke House, 28-32 Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irska

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).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA (130 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Usymro 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, L-metionin, polisorbat 80, saharoza, 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.

Bočicu čuvati 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

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12

Karlin, 186 00 Praha 8

Republika Češka

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

EU/1/25/1957/004

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

Usymro 130 mg sterilni koncentrat
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 BOČICU (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Usymro 45 mg otopina za injekciju
ustekinumab

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

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

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

45 mg/0,5 ml

1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Ne tresti.

Supkutana primjena.

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

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

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12

Karlin, 186 00 Praha 8

Republika Češka

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

EU/1/25/1957/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Usymro 45 mg

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 (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Usymro 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 (45 mg)****1. NAZIV LIJEKA**

Usymro 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: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije. Spremnik ovog lijeka sadrži lateks gumu.

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.

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

EXP

Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 40 dana, 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

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12

Karlin, 186 00 Praha 8

Republika Češka

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

EU/1/25/1957/002

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Usymro 45 mg

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 NAPUNJENE ŠTRCALJKE (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Usymro 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

Usymro 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: saharoza, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbat 80, voda za injekcije. Spremnik ovog lijeka sadrži lateks gumu.

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.

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

EXP

Datum bacanja, ako se čuva na sobnoj temperaturi: _____

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Napunjenu štrcaljku čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Može se čuvati na sobnoj temperaturi (do 30 °C) tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 40 dana, 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

ELC Group s.r.o.

Pobrezni 394/12

Karlin, 186 00 Praha 8

Republika Češka

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

EU/1/25/1957/003

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

Usymro 90 mg

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 NAPUNJENE ŠTRCALJKE (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Usymro 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

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (45 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Usymro 45 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELC Group s.r.o.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

S.C.

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER (90 mg)

1. NAZIV LIJEKA

Usymro 90 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki
ustekinumab

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ELC Group s.r.o.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

S.C.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Usymro 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 Usymro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro
3. Kako će Vam Usymro biti primijenjen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Usymro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Usymro i za što se koristi

Što je Usymro

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

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

Za što se Usymro koristi

Usymro se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- umjerena do teška Crohnova bolest – u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 40 kg

Crohnova bolest

Crohnova bolest upalna je 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 Usymro za ublažavanje znakova i simptoma bolesti.

2 Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro

Nemojte primjenjivati Usymro

- 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 Usymro.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Usymro. Liječnik će provjeriti kakvo Vam je zdravstveno stanje prije 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 nego što primite Usymro. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

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

Prije primjene lijeka Usymro recite liječniku:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Usymro. Obratite se svom liječniku ako niste sigurni.
- ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Usymro oslabljuju dio imunosnog sustava. To može povećati rizik za pojavu raka.
- ako ste liječili psorijazu drugim biološkim lijekovima (lijeak 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 bilo kakve 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 imunosnog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Usymro nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- ako primite ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija – nije poznato može li Usymro utjecati na njih.
- ako imate 65 ili više 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 Usymro.

Neki su bolesnici tijekom liječenja ustekinumabom imali reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom opaženi su srčani i moždani udari. Liječnik će kod Vas redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao 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

Usymro se ne preporučuje za primjenu u djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Usymro

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 lijek Usymro.

- ako ste primali lijek Usymro tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Usymro 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 Usymro 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 lijeka Usymro tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Usymro i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Usymro, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Usymro može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Usymro, 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 Usymro 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 Usymro tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek Usymro – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Usymro sadrži natrij

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

Usymro sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 10,4 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 130 mg/26 ml, što odgovara 0,40 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako će Vam Usymro biti primijenjen

Usymro je namijenjen za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u dijagnozi i liječenju Crohnove bolesti.

Usymro 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 kontrolne preglede.

Koliko se lijeka Usymro primjenjuje

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Usymro trebate primiti i koliko dugo će trajati liječenje.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

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

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

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

Djeca s Crohnovom bolesti tjelesne težine najmanje 40 kg

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

Vaša tjelesna težina	Doza
≥ 40 kg do ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg do ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

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

Kako se primjenjuje Usymro

- Prvu dozu lijeka Usymro za liječenje Crohnove bolesti 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 Usymro.

Ako ste zaboravili primijeniti Usymro

Ako zaboravite ili propustite doći na zakazanu primjenu doze lijeka, obratite se svom liječniku i ponovno dogovorite termin.

Ako prestanete primjenjivati Usymro

Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Usymro. 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“) rijetke su u ljudi kojima se primjenjuje lijek Usymro (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - o otežano disanje ili gutanje
 - o nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - o 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, prva doza lijeka Usymro daje se putem infuzije kap po kap (drip) u venu (infuzija u venu). Neki su bolesnici dobili 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 Usymro.

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

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

Usymro može oslabiti sposobnost obrane organizma od infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom pojavljuju u ljudi s oslabljenim imunosnim sustavom (oportunističke infekcije). U 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 lijek Usymro. Ti znakovi uključuju:

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

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 lijek Usymro 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, eritroderme psorijaze ili ekfolijativnog 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
- spuštена vjeđa 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, uzdignuti ljuskavi 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 Usymro

- Lijek Usymro 130 mg koncentrat za otopinu za infuziju primjenjuje se u bolnici ili na klinici i bolesnik ga neće morati čuvati ili njime rukovati.
- 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 Usymro. 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 Usymro 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 promućkan
- ako je uništen zaštitni poklopac.

Usymro 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 Usymro sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 130 mg ustekinumaba u 26 ml.
- Pomoćne tvari su: EDTA dinatrijeva sol dihidrat, L-histidin, L-histidinklorid hidrat, metionin, polisorbat 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

What Usymro looks like and contents of the pack

Usymro 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

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

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:

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

1. Izračunajte dozu i broj potrebnih bočica lijeka Usymro na temelju tjelesne težine bolesnika (vidjeti dio 3., tablicu 1). Jedna bočica lijeka Usymro od 26 ml sadrži 130 mg ustekinumaba.
2. Iz vrećice za infuziju od 250 ml izvucite i bacite volumen 9 mg/ml (0,9 %) otopine natrijevog klorida jednak volumenu lijeka Usymro koji treba dodati (bacite 26 ml otopine natrijevog klorida za svaku bočicu lijeka Usymro koja je potrebna; za 2 bočice bacite 52 ml, za 3 bočice 78 ml, za 4 bočice 104 ml).
3. Izvucite 26 ml lijeka Usymro iz svake bočice koja Vam je potrebna i dodajte ga u vrećicu za infuziju od 250 ml. Konačni volumen u vrećici za infuziju trebao bi biti 250 ml. Lagano promiješajte.
4. Vizualno pregledajte razrijeđenu otopinu prije infuzije. Nemojte je upotrijebiti ako opazite neprozirne čestice, promjenu boje ili strane čestice.
5. Primijenite razrijeđenu otopinu u infuziji tijekom najmanje jednog sata. Nakon razrjeđivanja, infuziju treba završiti u roku od osam sati od razrjeđivanja u vrećici za infuziju.
6. Jedna je bočica samo za jednokratnu upotrebu i sav preostali lijek mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Čuvanje

Nakon razrjeđivanja, kemijska i fizikalna stabilnost dokazana je između 1,04 mg/ml i 2,08 mg/ml tijekom 48 sati na temperaturi od 2 °C – 8 °C i tijekom 8 sati na temperaturi od 15 °C – 25 °C.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Usymro 45 mg otopina za injekciju 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. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Usymro, 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 Usymro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro
3. Kako primjenjivati Usymro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Usymro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Usymro i za što se koristi

Što je Usymro

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

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

Za što se Usymro koristi

Usymro se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- plak psorijaze – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatičnog artritisa – u odraslih
- umjerene do teške Crohnove bolesti – u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 40 kg

Plak psorijaza

Plak psorijaza bolest je kože koja uzrokuje upalu koja zahvaća kožu i nokte. Usymro će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Usymro se primjenjuje u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom koji se ne mogu liječiti ciklosporinom, metotreksatom ili fototerapijom ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Usymro se primjenjuje u djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenim do teškim

oblikom plak psorijaze koji ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis

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

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

Crohnova bolest

Crohnova bolest upalna je 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 Usymro za ublažavanje znakova i simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro

Nemojte primjenjivati Usymro

- 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 Usymro.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Usymro. 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 nego što primite Usymro. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

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

Prije primjene lijeka Usymro recite liječniku:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Usymro. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Usymro oslabljuju dio imunskog 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.
- 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 imunskog sustava. Zajednička primjena tih terapija lijekom Usymro nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunskim sustavom.
- akoimate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija – nije poznato može li Usymro utjecati na njih

- ako imate 65 ili više 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 Usymro.

Neki su bolesnici tijekom liječenja ustekinumabom imali reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom opaženi su srčani i moždani udari. Liječnik će kod Vas redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao 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

Usymro se ne preporučuje za primjenu u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu u djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritismom jer nije ispitivana u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Usymro

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 lijek Usymro.
- ako ste primali lijek Usymro tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekovima Usymro 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 Usymro 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 lijeka Usymro tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Usymro i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Usymro, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Usymro može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Usymro, 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 Usymro 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 Usymro tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek Usymro – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Usymro sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj bočici od 45 mg/0,5 ml, što odgovara

0,10 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Usymro

Usymro je namijenjen za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u liječenju stanja za koja je Usymro namijenjen.

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ako niste sigurni. Razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada ćete dobiti injekcije i termine za naknadne preglede.

Koliko se lijeka Usymro primjenjuje

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Usymro trebate primjenjivati i koliko dugo će trajati liječenje.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis

- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Usymro. Bolesnici tjelesne težine veće 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

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro 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 Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji

Psorijaza

- Liječnik će Vam odrediti ispravnu dozu, uključujući količinu (volumen) lijeka Usymro koju je potrebno ubrizgati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini u vrijeme primjene doze.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Usymro po kilogramu tjelesne težine.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Usymro.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Usymro.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine najmanje 40 kg

Crohnova bolest

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Usymro

- Usymro se daje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku liječenja injekciju lijeka Usymro može Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da si sami primjenjujete lijek Usymro. U tom će Vas slučaju podučiti kako da si sami primijenite lijek Usymro.

- Za upute o tome kako ubrizgati Usymro, pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.
- Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

Ako primijenite više lijeka Usymro nego što ste trebali

Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Usymro od propisane, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Usymro

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati lijek Usymro

Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Usymro. 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.A

- Ozbiljne alergijske reakcije („anafilaksija“) rijetke su u ljudi kojima se primjenjuje lijek Usymro (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - o otežano disanje ili gutanje
 - o nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - o 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 Usymro.

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

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

Usymro može oslabiti sposobnost obrane organizma od infekcija. Neke infekcije mogu postati ozbiljne i mogu uključivati infekcije uzrokovane virusima, gljivicama, bakterijama (uključujući tuberkulozu) ili parazitima, uključujući infekcije koje se većinom pojavljuju u ljudi s oslabljenim imunim sustavom (oportunističke infekcije). U 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 lijek Usymro. Ti znakovi uključuju:

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

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 lijek Usymro 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 ekfolijativnog 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
- spuštена vjeđa 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 (ekfolijacija 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 (ekfolijativni 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, uzdignuti ljuskavi 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 Usymro

- 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 Usymro. 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 Usymro 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 promućkan
- ako je uništen zaštitni poklopac.

Usymro je samo za jednokratnu upotrebu. Sav neiskorišteni lijek koji je preostao u bočici i štrcaljki potrebno je primjereno zbrinuti. Nikada nemojte nikakve lijekove bacati 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 Usymro sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Usymro izgleda I sadržaj pakiranja

Usymro je bistra do blago opalescentna (ima biserni sjaj), 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 bočici od 2 ml. Jedna bočica sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine za injekciju.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

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

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 Usymro davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju lijeka Usymro. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

- Nemojte miješati lijek Usymro s drugim tekućinama za injekciju.
- Nemojte tresti bočice lijeka Usymro. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako promućkan.

1. Provjerite količinu bočica i pripremite pribor:

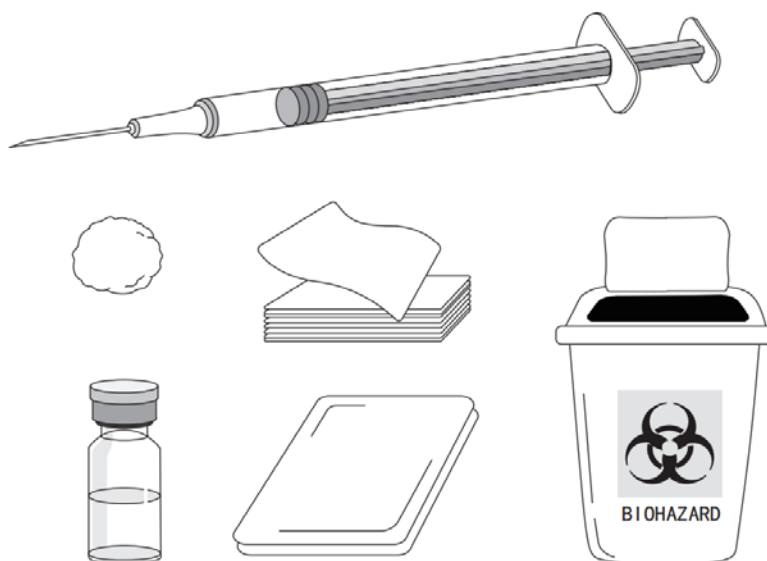
Uzmite bočicu (bočice) iz hladnjaka. Ostavite bočicu da odstoji oko pola sata. To će omogućiti tekućini da dosegne ugodnu temperaturu (sobna temperatura) prije injekcije.

Provjerite bočicu (bočice) kako biste bili sigurni:

- da je količina bočica i jačina lijeka ispravna
 - Ako je Vaša doza 45 mg ili manja, dobit ćete jednu bočicu lijeka Usymro od 45 mg.
 - Ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije bočice lijeka Usymro od 45 mg i trebat ćete si dati dvije injekcije. Za te injekcije odaberite dva različita mjesta primjene (na primjer jednu injekciju u desno bedro, a drugu injekciju u lijevo bedro) i primijenite injekcije točno jednu za drugom. Za svaku injekciju koristite novu iglu i štrcaljku.
- da je to ispravan lijek
- da lijeku nije istekao rok valjanosti
- da bočica nije oštećena, a zaštitni poklopac nije slomljen
- da je otopina u bočici bistra do blago opalescentna (biserno sjajna) i bezbojna do svijetložuta
- da otopina nije promijenila boju, nije замуćena i ne sadrži strane čestice
- da otopina nije zamrznuta.

Djeca s pedijatrijskom psorijazom tjelesne težine manje od 60 kg trebaju dozu manju od 45 mg. Budite sigurni da znate koliku količinu (volumen) treba izvaditi iz bočice te koju vrstu štrcaljke koristiti za primjenu doze. Ako ne znate potrebnu količinu ili tip štrcaljke, obratite se zdravstvenom radniku za daljnje upute.

Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje štrcaljku, iglu, antiseptičke maramice, komadić vate ili gaze i spremnik za odlaganje oštih predmeta (pogledajte sliku 1).

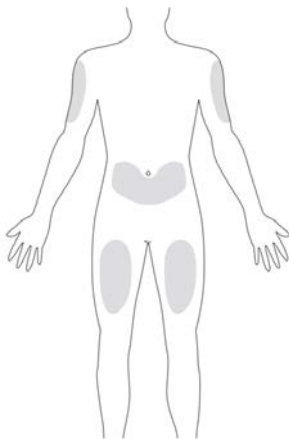


Slika 1

2. Odaberite i pripremite mjesto za primjenu injekcije:

Odaberite mjesto za primjenu injekcije (pogledajte sliku 2)

- Usymro 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

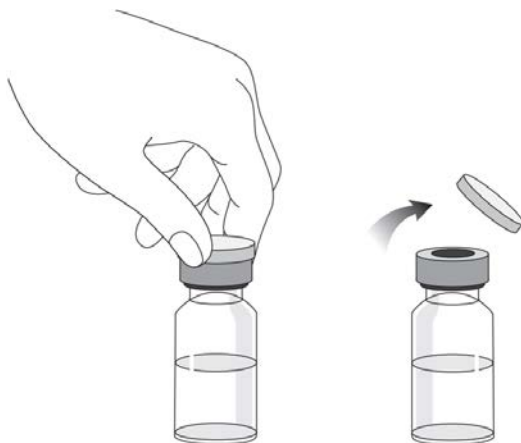
Slika 2

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.

3. Pripremite dozu:

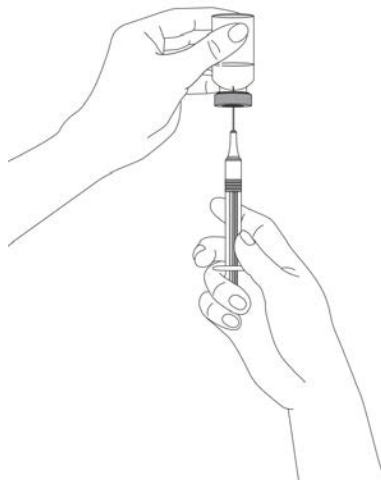
- Skinite poklopac s vrha bočice (pogledajte sliku 3)



Slika 3

- Nemojte ukloniti čep.
- Očistite čep antiseptičkom maramicom.
- Stavite bočicu na ravnu površinu.
- Uzmite štrcaljku i uklonite kapicu igle.
- Ne dodirujte iglu niti dopustite da igla dođe u dodir s bilo čim.
- Gurnite iglu kroz gumeni čep.

- Okrenite bočicu i štrcaljku naopako.
- Povucite klip štrcaljke kako bi napunili štrcaljku s količinom tekućine iz bočice koju Vam je propisao liječnik.
- Važno je da je igla uvijek u tekućini. Na taj način se sprječava stvaranje mjehurića u štrcaljki (pogledajte sliku 4).



Slika 4

- Izvucite iglu iz bočice.
- Držite štrcaljku s iglom usmjerenom prema gore kako biste vidjeli ima li unutra mjehurića zraka.
- Ako ima mjehurića zraka, lagano lupkajte postrance dok mjehurići zraka ne odu do vrha štrcaljke (pogledajte sliku 5).



Slika 5

- Zatim pritisćite klip dok se ne ukloni sav zrak (ali ne i tekućina).
- Nemojte odložiti štrcaljku ili dopustiti da igla bilo što dotakne.

4. **Primijenite dozu:**

- Nježno uhvatite nabor očišćene kože između palca i kažiprsta. Kožu nemojte jako stisnuti.
- Uvucite iglu u uhvaćeni nabor kože.
- Pritisćite klip štrcaljke palcem koliko ide, sve dok cijela količina tekućine ne bude ubrizgana. Gurajte polagano i ravnomjerno i dalje lagano držeći uhvaćeni nabor kože.
- Kada je klip pritisnut do kraja, izvucite iglu iz kože i pustite kožu.

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 i igle moraju se odložiti u spremnik koji se ne može probušiti, poput spremnika za oštre predmete. Nikada ne upotrebljavajte već upotrijebljene igle i štrcaljke zbog vlastite sigurnosti i zdravlja te zbog sigurnosti drugih. Odložite spremnik za oštre predmete prema lokalnim propisima.
- Prazne bočice, antiseptičke maramice te drugi pribor možete odložiti u kućni otpad.

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Usymro 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. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Usymro, 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 Usymro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro
3. Kako primjenjivati Usymro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Usymro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Usymro i zašto se koristi

Što je Usymro

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

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

Za što se Usymro koristi

Usymro se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- plak psorijaze – u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatičnog artritisa – u odraslih
- umjerene do teške Crohnove bolesti – u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 40 kg

Plak psorijaza

Plak psorijaza bolest je kože koja uzrokuje upalu koja zahvaća kožu i nokte. Usymro će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Usymro se primjenjuje u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji se ne mogu liječiti ciklosporinom, metotreksatom ili fototerapijom ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Usymro se primjenjuje u djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom

plak psorijazom koji ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis upalna je 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 Usymro radi:

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

Crohnova bolest

Crohnova bolest upalna je 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 Usymro za ublažavanje znakova i simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro

Nemojte primjenjivati Usymro

- 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 Usymro.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Usymro. 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 nego primite Usymro. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

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

Prije primjene lijeka Usymro recite liječniku:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Usymro. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
 - ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Usymro oslabljuju dio imunskog 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
 - ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži
 - ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lateks ili na injekciju lijeka Usymro – spremnik ovog lijeka sadrži lateks gumu koja može izazvati teške alergijske reakcije kod ljudi koji su osjetljivi na lateks. Pogledajte dio „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- 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 imunskog sustava. Zajednička primjena tih terapija s lijekom Usymro nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za

- pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom
- ako imate ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija – nije poznato može li Usymro utjecati na njih
- ako imate 65 ili više 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 Usymro.

Neki su bolesnici tijekom liječenja ustekinumabom imali reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom opaženi su srčani i moždani udari. Liječnik će kod Vas redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao 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

Usymro se ne preporučuje za primjenu u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu u djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Usymro

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 Usymro.
- ako ste primali Usymro tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Usymro 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 Usymro 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 lijeka Usymro tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Usymro i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Usymro, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Usymro može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Usymro, 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 Usymro 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 Usymro tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek Usymro – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Usymro sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,05 mg polisorbata 80 (E433) u jednoj napunjenoj štrcaljki od 45 mg/0,5 ml, što odgovara 0,10 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako Vi ili Vaše dijete imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Usymro

Usymro je namijenjen za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u liječenju stanja za koja je Usymro 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 kontrolne preglede.

Koliko se lijeka Usymro primjenjuje

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Usymro trebate primjenjivati i koliko dugo će trajati liječenje.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis

- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Usymro. Bolesnici tjelesne težine veće 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 obično su jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- U nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji

Psorijaza

- Liječnik će Vam odrediti ispravnu dozu, uključujući količinu (volumen) lijeka Usymro koju je potrebno ubrizgati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini u vrijeme primjene doze.
- Bočica od 45 mg je dostupna ako trebate primiti manje od pune doze od 45 mg.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Usymro po kilogramu tjelesne težine.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Usymro.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Usymro.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine najmanje 40 kg

Crohnova bolest

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- Kod nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se dati 90 mg lijeka Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Usymro

- Usymro se primjenjuje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku liječenja

- injekciju lijeka Usymro može Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da si sami primjenjujete lijek Usymro. U tom će Vas slučaju podučiti kako da si sami primijenite lijek Usymro.
 - Za upute o tome kako ubrizgati Usymro, pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.
- Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

Ako primijenite više lijeka Usymro nego što ste trebali

Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Usymro od propisane, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Usymro

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Usymro

Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Usymro. 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“) rijetke su u ljudi kojima se primjenjuje lijek Usymro (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - o otežano disanje ili gutanje
 - o nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - o 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 Usymro.

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 manje su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) manje je česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) manje je čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

Usymro može oslabiti sposobnost obrane organizma od 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 imunim sustavom

(oportunističke infekcije). U 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 Usymro. Ti znakovi uključuju:

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

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 Usymro 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
- spuštена vjeđa 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 lusu (crveni, uzdignuti ljuskavi 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 Usymro

- 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 Usymro također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 40 dana u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kada je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 40 dana 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 Usymro. 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 Usymro 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 promućkan.

Usymro 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 Usymro sadrži

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 45 mg ustekinumaba u 0,5 ml otopine.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Usymro izgleda i sadržaj pakiranja

Usymro je bistra do blago opalescentna (ima biserni sjaj), 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

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dublin 2, D02 EK84
Irska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

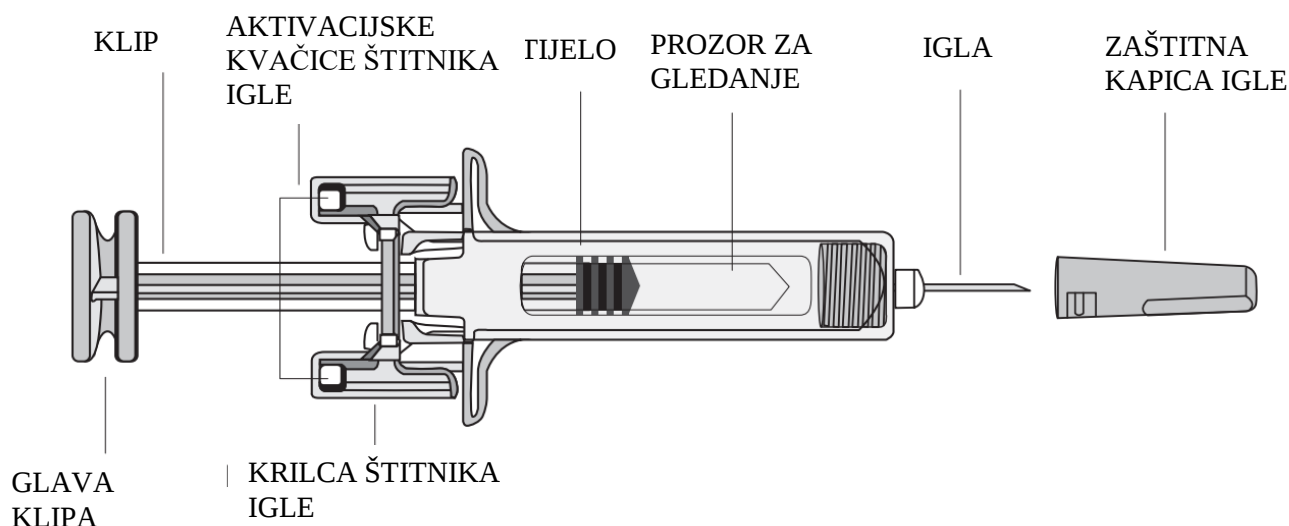
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

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 Usymro davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju Usymro. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

- Nemojte miješati Usymro s drugim tekućinama za injekciju
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke Usymro. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako promućkan.

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 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
 - o ako je Vaša doza 45 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Usymro od 45 mg
 - o ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete dvije napunjene štrcaljke lijeka Usymro od 45 mg i treba će 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 do blago opalescentna (biserno sjajna) i bezbojna do svijetložuta

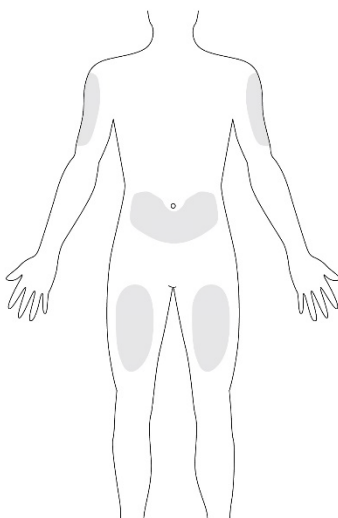
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije promijenila boju, nije zamućena ili ne sadrži strane čestice
- da otopina u napunjenoj štrcaljki nije zamrznuta.

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)

- Usymro 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.

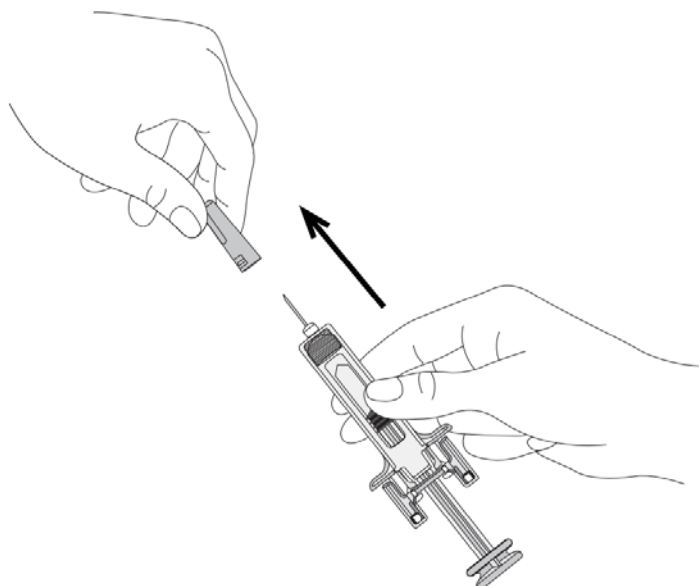
Slika 2

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.

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.

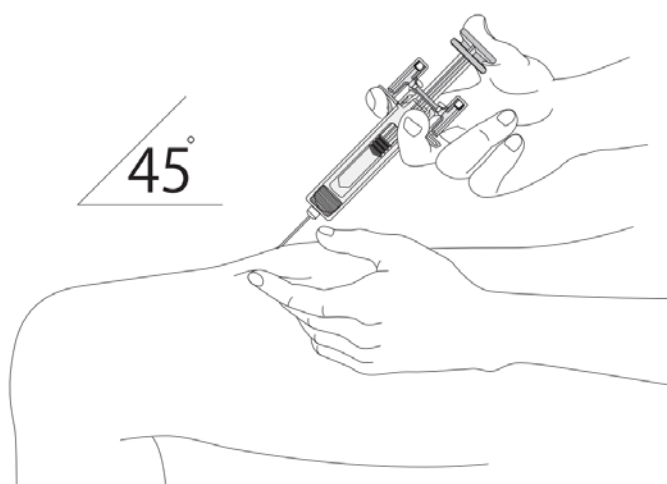


Slika 3

- 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.

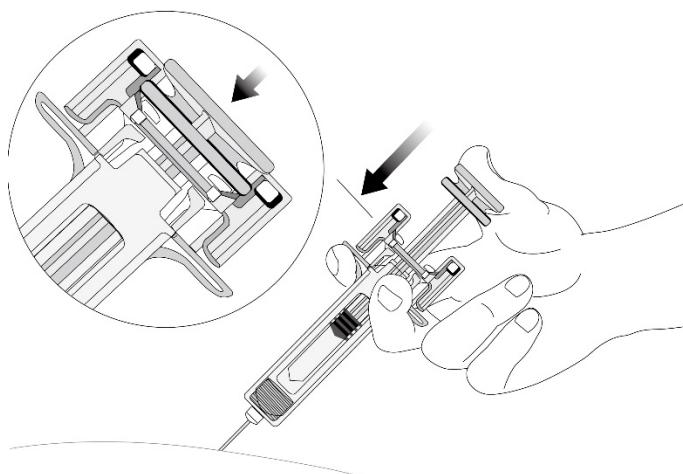
4. Ubrizgajte dozu:

- 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).



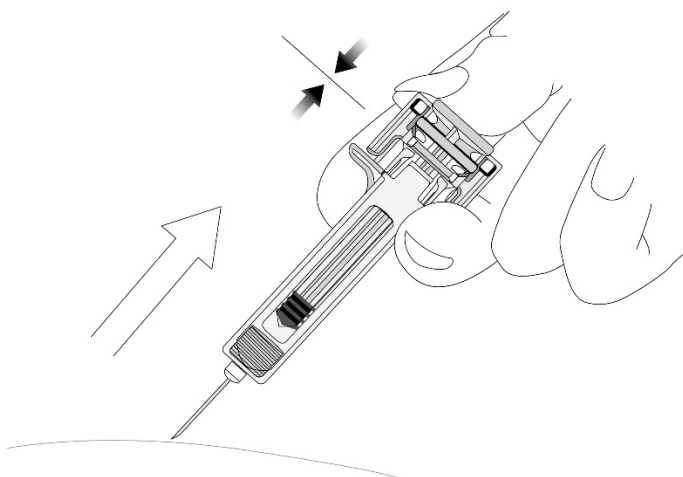
Slika 4

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



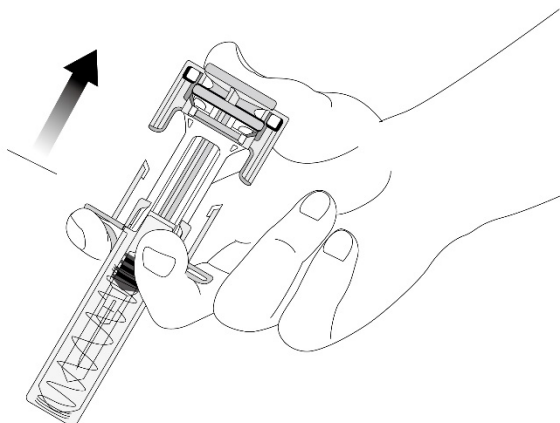
Slika 5

- 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:



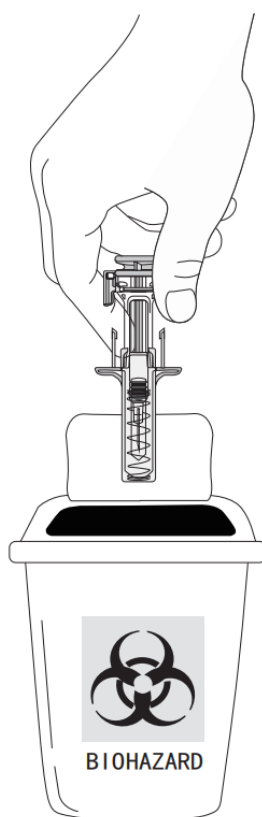
Slika 7

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 spremnik koji se ne može probušiti, 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

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Usymro 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. Ako ste Vi roditelj ili njegovatelj koji će djetetu davati Usymro, 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 Usymro i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro
3. Kako primjenjivati Usymro
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Usymro
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Usymro i zašto se koristi

Što je Usymro

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

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

Za što se Usymro koristi

Usymro se koristi za liječenje sljedećih upalnih bolesti:

- plak psorijaze - u odraslih i djece u dobi od 6 godina i starijih
- psorijatičnog artritisa - u odraslih
- umjerene do teške Crohnove bolesti - u odraslih i djece tjelesne težine najmanje 40 kg

Plak psorijaza

Plak psorijaza bolest je kože koja uzrokuje upalu koja zahvaća kožu i nokte. Usymro će smanjiti upalu i ostale znakove bolesti.

Usymro se primjenjuje u odraslih bolesnika s umjerenom do teškom plak psorijazom, koji se ne mogu liječiti ciklosporinom, metotreksatom ili fototerapijom ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Usymro se primjenjuje u djece i adolescenata u dobi od 6 godina i starijih s umjerenom do teškom

plak psorijazom koji ne podnose fototerapiju ili drugo sistemsko liječenje, ili kada navedeno liječenje nije pokazalo rezultate.

Psorijatični artritis

Psorijatični artritis upalna je 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 Usymro radi:

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

Crohnova bolest

Crohnova bolest upalna je 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 Usymro za ublažavanje znakova i simptoma bolesti.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Usymro

Nemojte primjenjivati Usymro

- 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 Usymro.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego primijenite Usymro. 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 Usymro. Ako liječnik misli da kod Vas postoji rizik od razvoja tuberkuloze, možda ćete dobiti lijekove za liječenje tuberkuloze.

Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave

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

Prije primjene lijeka Usymro recite liječniku:

- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na Usymro. Obratite se svom liječniku, ako niste sigurni.
- ako ste ikada imali bilo koju vrstu raka – zbog toga što imunosupresivi poput lijeka Usymro oslabljuju dio imunskog 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
- ako imate bilo kakvo novo oštećenje ili promjene oštećenja unutar područja zahvaćenih psorijazom ili na zdravoj koži
- ako ste ikada imali alergijsku reakciju na lateks ili na injekciju Usymro –spremnik ovog lijeka sadrži lateks gumu koja može izazvati teške alergijske reakcije kod ljudi koji su osjetljivi na lateks. Pogledajte dio „Obratite pozornost na ozbiljne nuspojave“ u dijelu 4. za prepoznavanje znakova alergijske reakcije.
- 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 sa Usymro nije ispitana. Međutim, moguća je povećana vjerojatnost za

- pojavu bolesti povezanih sa slabijim imunosnim sustavom.
- ako primite ili ste ikada primili injekcije za liječenje alergija – nije poznato može li Usymro utjecati na njih
- ako imate 65 ili više 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 Usymro.

Neki su bolesnici tijekom liječenja ustekinumabom imali reakcije slične lupusu, uključujući kožni lupus ili sindrom sličan lupusu. Odmah se obratite liječniku ako Vam se pojavi crveni, uzdignuti, ljuskavi osip ponekad s tamnijim rubom na dijelovima kože izloženima suncu ili s bolnim zglobovima.

Srčani i moždani udari

U ispitivanju u bolesnika sa psorijazom liječenih ustekinumabom opaženi su srčani i moždani udari. Liječnik će kod Vas redovito provjeravati čimbenike rizika za srčanu bolest i moždani udar kako bi osigurao 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

Usymro se ne preporučuje za primjenu u djece sa psorijazom mlađe od 6 godina, djece s Crohnovom bolesti tjelesne težine manje od 40 kg ili za primjenu u djece mlađe od 18 godina sa psorijatičnim artritisom jer nije ispitan u ovoj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi, cjepiva i Usymro

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 Usymro.
- ako ste primali Usymro tijekom trudnoće, obavijestite djetetovog liječnika o svom liječenju lijekom Usymro 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 Usymro 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.
- Povećani 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 lijeka Usymro tijekom trudnoće.
- Ako ste žena reproduktivne dobi, savjetuje Vam se izbjegavanje trudnoće, a dok primjenjujete lijek Usymro i još najmanje 15 tjedana nakon posljednje primjene lijeka Usymro, morate koristiti odgovarajuću kontracepciju.
- Usymro može proći kroz posteljicu do nerođenog djeteta. Ako ste tijekom trudnoće primali lijek Usymro, 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 Usymro 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 Usymro tijekom trudnoće, osim ako liječnik Vašeg djeteta ne preporuči drugačije.
- Ustekinumab može prijeći u majčino mlijeko u vrlo malim količinama. Ako dojite ili planirate dojiti, obratite se svom liječniku. Vi i vaš liječnik trebate odlučiti trebate li dojiti ili uzimati lijek Usymro – nemojte oboje.

Upravljanje vozilima i strojevima

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

Usymro sadrži polisorbata 80

Ovaj lijek sadrži 0,10 mg polisorbata 80 (E433) u u jednoj napunjenoj štrcaljki od 90 mg/ml, što odgovara 0,10 mg/ml. Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako primjenjivati Usymro

Usymro je namijenjen za primjenu pod nadzorom liječnika koji vodi liječenje i ima iskustvo u liječenju stanja za koja je Usymro 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 kontrolne preglede.

Koliko se lijeka Usymro primjenjuje

Liječnik će odlučiti koliko lijeka Usymro trebate primjenjivati i koliko dugo će trajati liječenje.

Odrasli u dobi od 18 godina ili stariji

Psorijaza ili psorijatični artritis

- Preporučena početna doza je 45 mg lijeka Usymro. Bolesnici tjelesne težine veće 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 obično su jednake početnoj dozi.

Crohnova bolest

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- U nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se davati 90 mg lijeka Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Djeca i adolescenti u dobi od 6 godina ili stariji

Psorijaza

- Liječnik će Vam odrediti ispravnu dozu, uključujući količinu (volumen) lijeka Usymro koju je potrebno ubrizgati kako bi se primjenila ispravna doza. Ispravna doza za Vas ovisit će o Vašoj tjelesnoj težini u vrijeme primjene doze.
- Bočica od 45 mg je dostupna ako trebate primiti manje od pune doze od 45 mg.
- Ako je Vaša tjelesna težina manja od 60 kg, preporučena doza je 0,75 mg lijeka Usymro po kilogramu tjelesne težine.
- Ako je Vaša tjelesna težina 60 kg do 100 kg, preporučena doza je 45 mg lijeka Usymro.
- Ako je Vaša tjelesna težina veća od 100 kg, preporučena doza je 90 mg lijeka Usymro.
- Nakon početne doze, dobit ćete sljedeću dozu 4 tjedna kasnije, a zatim svakih 12 tjedana.

Djeca tjelesne težine najmanje 40 kg

Crohnova bolest

- Tijekom liječenja, prvu dozu od približno 6 mg/kg lijeka Usymro 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 Usymro primit ćete nakon 8 tjedana, a nakon toga svakih 12 tjedana injekcijom pod kožu (supkutano).
- U nekih bolesnika, nakon prve injekcije pod kožu, može se dati 90 mg lijeka Usymro svakih 8 tjedana. Vaš će liječnik odlučiti kada trebate primiti sljedeću dozu.

Kako se primjenjuje Usymro

- Usymro se primjenjuje u obliku potkožne injekcije („supkutano“). Na početku liječenja injekciju lijeka Usymro može Vam dati liječnik ili medicinska sestra.
- Međutim, Vi i Vaš liječnik možete odlučiti da si sami primjenjuete lijek Usymro. U tom će Vas slučaju podučiti kako da si sami primijenite lijek Usymro.
- Za upute o tome kako ubrizgati Usymro, pogledajte dio „Upute za primjenu“ na kraju ove upute o lijeku.

Obratite se svom liječniku ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

Ako primijenite više lijeka Usymro nego što ste trebali

Ako ste primijenili ili dobili veću dozu lijeka Usymro od propisane, odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku. Uvijek sa sobom imajte vanjsku kutiju lijeka, čak i ako je prazna.

Ako ste zaboravili primijeniti Usymro

Ako zaboravite uzeti dozu lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete primjenjivati Usymro

Nije opasno prekinuti primjenu lijeka Usymro. 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 lijek Usymro (mogu se pojaviti u do 1 na 1000 osoba). Znakovi uključuju:
 - o otežano disanje ili gutanje
 - o nizak krvni tlak, koji može izazvati omaglicu ili ošamućenost
 - o 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 Usymro.

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 manje su česte (mogu se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- upala potkožnog tkiva („celulitis“) manje je česta (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)
- herpes zoster (vrsta bolnog osipa s mjehurićima) manje je čest (može se pojaviti u do 1 na 100 osoba)

Usymro može oslabiti sposobnost obrane organizma od 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 imunim sustavom (oportunističke infekcije). U 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 Usymro. Ti znakovi uključuju:

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

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 Usymro 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 ekfolijativnog 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
- depresijan
- začepljen ili pun nos
- krvarenje, modrice, otvrdnuće, oticanje i svrbež na mjestu primjene injekcije
- osjećaj slabosti
- spuštana vjeđa 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 (ekfolijacija 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 svrbjeti i biti bolna (bulozni pemfigoid)
- kožni lupus ili sindrom sličan lupusu (crveni, uzdignuti ljuskavi 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 Usymro

- 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 Usymro također se mogu čuvati na sobnoj temperaturi do 30 °C, tijekom jednokratnog razdoblja od najdulje 40 dana u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti. Na predviđeno mjesto na kutiji zabilježite datum kada je napunjena štrcaljka prvi put izvađena iz hladnjaka i datum kada napunjenu štrcaljku treba baciti. Datum bacanja ne smije biti nakon isteka originalnog roka valjanosti navedenog na kutiji. Ako se štrcaljka čuva na sobnoj temperaturi (do 30 °C), ne smije se vraćati u hladnjak. Štrcaljku koja nije iskorištena unutar 40 dana 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 Usymro. 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 Usymro 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 promućkan.

Usymro 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 Usymro sadrži**

- Djelatna tvar je ustekinumab. Jedna napunjena štrcaljka sadrži 90 mg ustekinumaba u 1 ml.
- Pomoćne tvari su: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, polisorbit 80 (E433), saharoza i voda za injekcije.

Kako Usymro izgleda i sadržaj pakiranja

Usymro je bistra do blago opalescentna (ima biserni sjaj), 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

ELC Group s.r.o.
Pobrezni 394/12
Karlin, 186 00 Praha 8
Republika Češka

Proizvođač

Cilatus Manufacturing Services Limited
Pembroke House, 28-32
Upper Pembroke Street
Dablin 2, D02 EK84
Irska

Ova uputa je zadnji put revidirana u

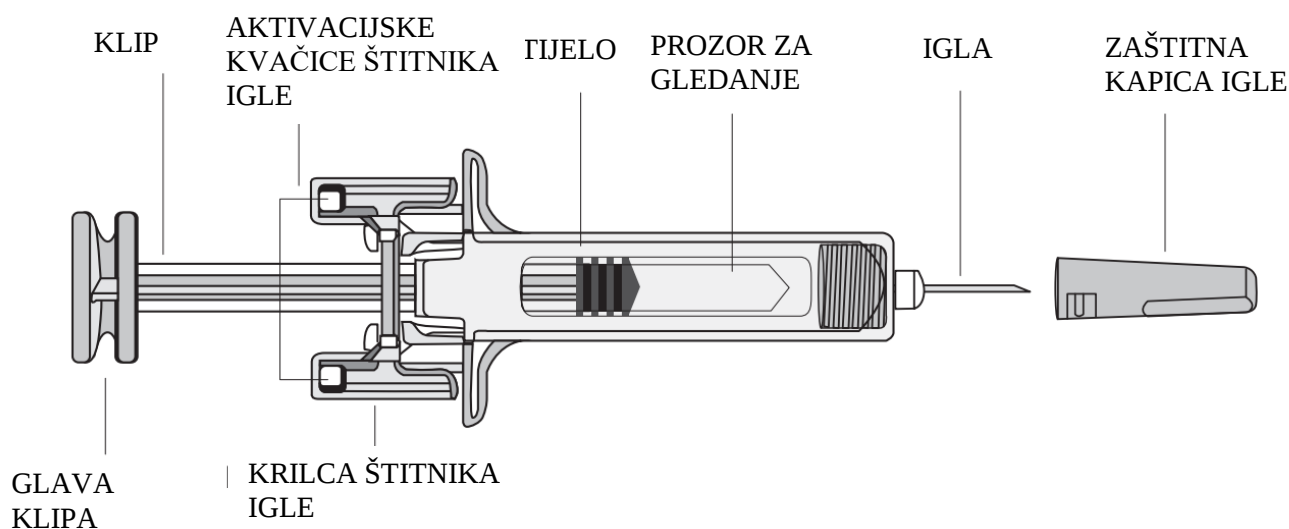
Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>

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 Usymro davati sami. Ako dođe do toga, podučit će Vas kako si dati injekciju Usymro. Razgovarajte s liječnikom ako imate bilo kakvih pitanja o primjeni injekcije ako je dajete sami sebi.

- Nemojte miješati Usymro s drugim tekućinama za injekciju
- Nemojte tresti napunjene štrcaljke Usymro. Jako protresanje može uništiti lijek. Nemojte koristiti lijek ako je bio jako promućkan.

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 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
- o ako je Vaša doza 90 mg, dobit ćete jednu napunjenu štrcaljku lijeka Usymro 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 do blago opalescentna (biserno sjajna) 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.

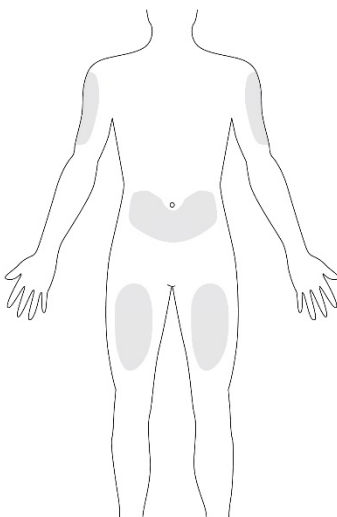
Pripremite sve što Vam je potrebno i položite na čistu površinu. To uključuje antiseptičke maramice,

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)

- Usymro 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.

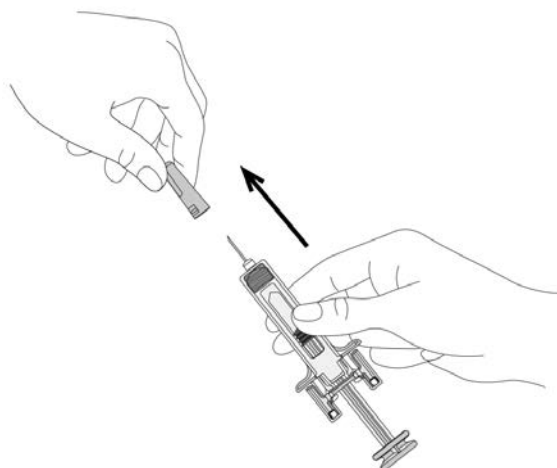
Slika 2

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.

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.

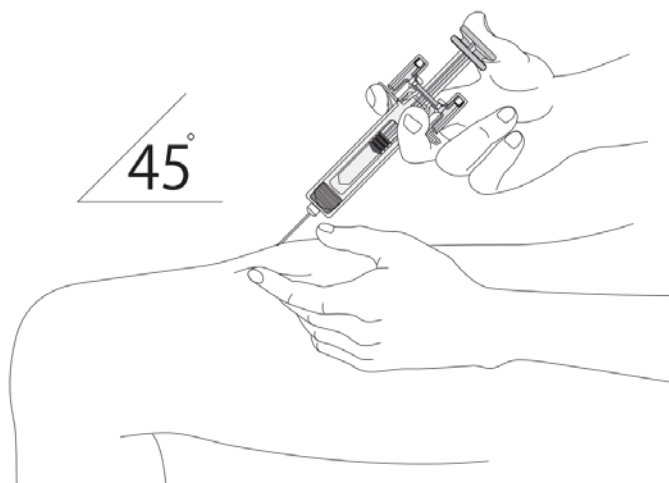


Slika 3

- 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.

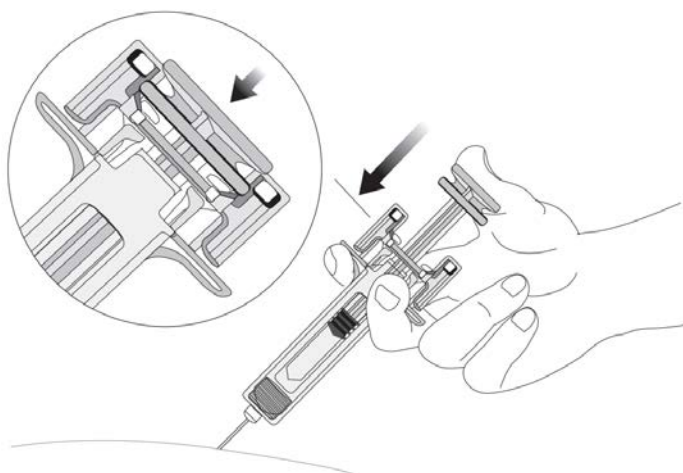
4. Ubrizgajte dozu:

- 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).



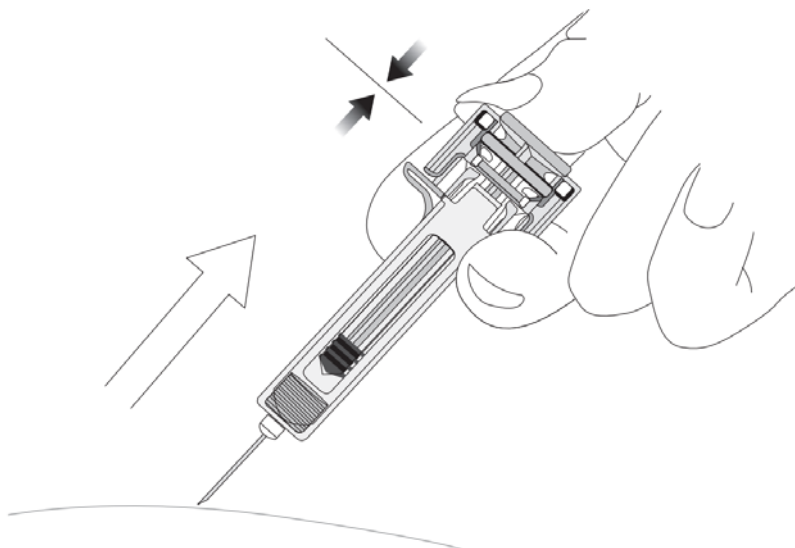
Slika 4

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



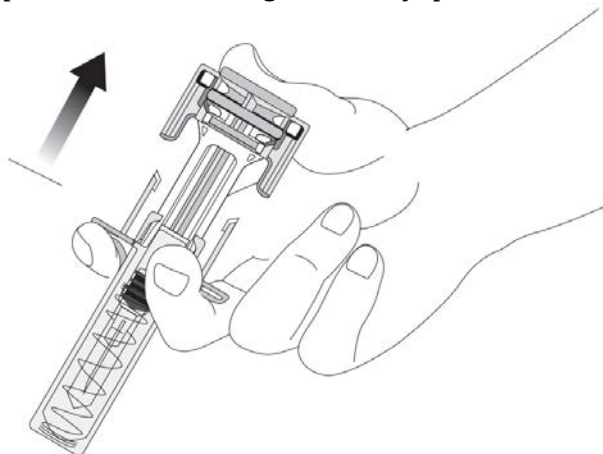
Slika 5

- 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:



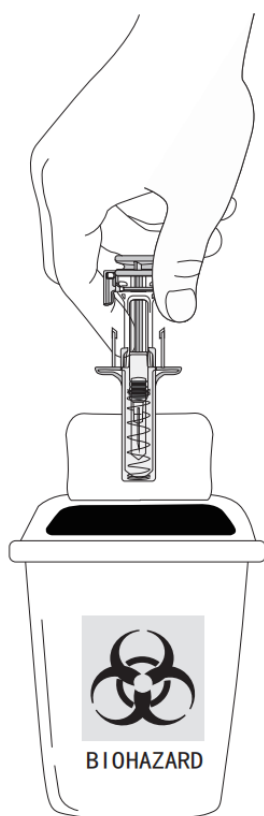
Slika 7

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 spremnik koji se ne može probušiti, 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