

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

130 mg usztekinumabot tartalmaz 26 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként (5 mg/ml).

Az usztekinumab kínai csíkos törpehőrcsög petefészek (CHO) sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin- (IL) 12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1κ monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat tiszta, színtelen vagy enyhén sárga, és $6,0 \pm 0,3$ pH-n oldódik fel. Az oldat ozmolalitása 290 ± 30 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Crohn-betegség

Az Eksunbi olyan, közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy TNF α -antagonistára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosilag ellenjavalltak.

Colitis ulcerosa

Az Eksunbi olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosi szempontból ellenjavalltak (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eksunbi koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt.

Az Eksunbi koncentrátum oldatos infúzióhoz csak intravénás indukciós dózisként alkalmazható.

Adagolás

Crohn-betegség és colitis ulcerosa

Az Eksunbi-kezelést a testtömeg alapján számított egyszeri intravénás dózissal kell elkezdni. Az infúziós oldatot az 1. táblázatban meghatározott számú Eksunbi 130 mg injekciós üveg alkotja (az elkészítést lásd a 6.6 pontban).

1. táblázat Az Eksunbi kezdeti, intravénás adagolása

A beteg testtömege az adagolás időpontjában	Javasolt dózis ^a	A 130 mg-os Eksunbi injekciós üvegek száma
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a Megközelítőleg 6 mg/ttkg

Az első subcutan dózist az intravénás dózist követő 8. héten kell adni. Az ezt követően alkalmazandó subcutan adagolási rendet lásd az Eksunbi oldatos injekció előretöltött fecskendőben Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

Idősek (≥ 65 év)

Nincs szükség a dózis módosítására időseknél (lásd 4.4 pont).

Vese- és májkárosodás

Az usztekinumabot nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolási ajánlások nem tehetők.

Gyermekek és serdülők

A Crohn-betegség vagy colitis ulcerosa kezelésére alkalmazott usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Eksunbi 130 mg csak intravénásan alkalmazható. Legalább egy óra alatt kell beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Klinikailag jelentős, aktív fertőzés (pl. aktív tuberculosis; lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

Az usztekinumab potenciálisan növelheti a fertőzések kockázatát és reaktiválhat látens fertőzéseket. Klinikai vizsgálatok és egy, a forgalombahozatalt követően psoriasisos betegekkel végzett obszervációs vizsgálat során, usztekinumabot kapó betegeknél súlyos bakteriális, gombás és vírusfertőzéseket figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Az usztekinumabbal kezelt betegeknél opportunisták fertőzésekről, köztük a tuberculosis reaktiválódásáról, egyéb opportunisták bakteriális fertőzésekről (például atípusos mycobacterialis fertőzésről, a listeria okozta meningitisről, legionella-pneumoniáról és nocardiosisról), opportunisták gombás fertőzésekről, opportunisták vírusfertőzésekről (például herpes simplex 2-encephalitisről) és parazita fertőzésekről (például ocularis toxoplasmosisról) számoltak be.

Óvatosság szükséges, ha az usztekinumab használatát olyan betegek esetén mérlegelik, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy akiknek anamnézisében visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.3 pont).

Az usztekinumab-kezelés megkezdése előtt a betegeket ki kell vizsgálni, hogy van-e tuberculosos fertőzésük. Az usztekinumabot nem szabad aktív tuberculosos betegeknek adni (lásd 4.3 pont). Az usztekinumab alkalmazása előtt meg kell kezdeni a látens tuberculosos kezelését. Az usztekinumab-kezelés előtt a tuberculosos elleni terápia ugyancsak megfontolandó olyan betegeknél, akiknek anamnézisében a látens vagy aktív tuberculosos megfelelő kezelése nem igazolható. Az usztekinumabot kapó betegeket – a kezelés alatt és után – szoros megfigyelés alatt kell tartani az aktív tuberculosos okozta jelek és tünetek esetleges megjelenése miatt.

A betegeket meg kell tanítani arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek. Amennyiben egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és az usztekinumabot a fertőzés megszűnéséig nem szabad adni.

Rosszindulatú daganatok

Az immunosuppresszánsok, mint az usztekinumab is potenciálisan növelik a rosszindulatú daganat kockázatát. Néhány betegnél, akik klinikai vizsgálatok és egy, a forgalombahozatalt követően, psoriasisos betegekkel végzett obszervációs vizsgálat során usztekinumabot kaptak, bőrt és nem bőrt érintő rosszindulatú daganatok alakultak ki (lásd 4.8 pont). A malignitások kockázata magasabb lehet azoknál a psoriasisos betegeknél, akiket a betegségük lefolyása alatt más biológiai gyógyszerekkel kezeltek.

Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegeknél, akiknek anamnézisében rosszindulatú daganat szerepelt, illetve nem folytatták a vizsgálatot olyan betegeknél, akiknél az usztekinumab-kezelés során rosszindulatú daganat alakult ki. Így ezeknél a betegeknél óvatosság szükséges az usztekinumab használatának mérlegelésekor.

Minden betegnél monitorozni kell a bőrrák megjelenését, különös tekintettel azokra, akik 60 évnél idősebbek, akiknek az anamnézisében hosszú távú immunosuppresszív terápia vagy PUVA-kezelés szerepel (lásd 4.8 pont).

Szisztémás és légzőrendszeri túlérzékenységi reakciók

Szisztémás

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be, egyes esetekben néhány nappal a kezelés után. Anaphylaxia és angiooedema alakult ki. Ha anafilaxiás vagy más, súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, megfelelő kezelést kell kezdeni és az usztekinumab alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Infúzióval összefüggő reakciók

A klinikai vizsgálatokban infúzióval összefüggő reakciókat figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A forgalomba hozatalt követően súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról, köztük az infúzióra adott anaphylaxiás reakciókról számoltak be. Amennyiben súlyos vagy életet veszélyeztető reakciót észlelnek, megfelelő kezelést kell kezdeni, és az usztekinumab adását abba kell hagyni.

Légzőrendszeri

Allergiás alveolitis, eosinophil pneumonia és nem fertőzőes eredetű, organizáló pneumonia eseteiről számoltak be az usztekinumab engedélyezését követően végzett alkalmazás során. A klinikai megjelenés köhögés, dyspnoe és interstitialis infiltrátumok voltak, 1–3 dózist követően. A súlyos kimenetelű esetek között légzési elégtelenség és elhúzódó hospitalizáció volt. Javulásról számoltak be az usztekinumab-kezelés megszakítását, és néhány esetben kortikoszteroid alkalmazást követően is. Ha a fertőzés ki van zárva, és a diagnózis igazolt, az usztekinumabot abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis események

Egy, a forgalombahozatalt követően végzett obszervációs vizsgálat során, az usztekinumabbal kezelt psoriasisos betegeknél cardiovascularis eseményeket, köztük myocardialis infarctust és

cerebrovascularis történést figyeltek meg. Az usztekinumab-kezelés alatt a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőit rendszeresen értékelni kell.

Védőoltások

Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltások (mint pl. *Bacillus Calmette-Guérin* [BCG]) usztekinumabbal egyidejűleg nem adhatók. Nem végeztek specifikus vizsgálatokat olyan betegek körében, akik nemrégiben élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó oltást kaptak. Usztekinumabot kapó betegek esetén nem állnak rendelkezésre adatok a fertőzések élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal való szekunder transzmisszióját illetően. Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltás adása előtt az usztekinumab-kezelést az utolsó dózist követően legalább 15 hétre fel kell függeszteni, és leghamarabb 2 héttel a védőoltás beadása után lehet folytatni. A felíróknak tanulmányozniuk kell az adott védőoltás alkalmazási előírásában az oltás beadása utáni, immunszuppresszív gyógyszerek egyidejű alkalmazására vonatkozó kiegészítő információt és ajánlást.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanra nem válik (lásd 4.5 és 4.6 pont). Ha az élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanra vált.

Usztekinumabot kapó betegek egyidejűleg kaphatnak inaktivált vagy elölt kórokozókat tartalmazó védőoltásokat.

A hosszú távú usztekinumab-kezelés nem nyomja el a pneumococcus poliszacharid vagy tetanusz vakcinákra adott humorális immunválaszt (lásd 5.1 pont).

Egyidejű immunszuppresszív terápia

Psoriasis vizsgálatokban az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát immunszuppresszánsokkal kombinációban – beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát – nem értékelték. Arthritis psoriatica vizsgálatokban nem tűnt úgy, hogy a MTX egyidejű alkalmazása befolyásolná az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát. A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunszuppresszánsok vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az usztekinumab biztonságosságát vagy hatásosságát. Óvatosság szükséges más immunszuppresszánsok és az usztekinumab egyidejű használatának mérlegelésekor vagy egy másik immunszuppresszív biológiai gyógyszerrel való átállítás során (lásd 4.5 pont).

Immunterápia

Az usztekinumabot nem értékelték olyan betegeknél, akik allergia elleni immunterápiát kaptak. Nem ismert, hogy az usztekinumab befolyásolhatja-e az allergia elleni immunterápiát.

Súlyos bőrjelenségek

Psoriasisban szenvedő betegeknél usztekinumab kezelést követően exfoliatív dermatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). Plakkos psoriasisban szenvedő betegnél erythroderma psoriatica fejlődhet ki, a tünetek klinikailag megkülönböztethetetlenek lehetnek az exfoliatív dermatitistől, a betegséggel együtt járó állapottól. A beteg psoriasisának ellenőrzésekor a kezelőorvosnak figyelnie kell az erythroderma psoriatica vagy az exfoliatív dermatitis tüneteit. Ezeknek a tüneteknek a megjelenésekor megfelelő kezelést kell alkalmazni. Amennyiben gyógyszerreakciót feltételeznek, az usztekinumab-kezelést abba kell hagyni.

Lupusszal társuló elváltozások

Lupusszal társuló elváltozások eseteiről számoltak be az usztekinumabbal kezelt betegeknél, beleértve a cutan lupus erythematosust és a lupus-szerű szindrómát is. Ha bőrléziók jelentkeznek, különösen a bőr napfénynek kitett területein, vagy arthralgia kíséri, a betegnek azonnal orvosi segítséget kell kérnie. Ha a lupusszal társuló elváltozások diagnózisát megerősítik, az usztekinumab alkalmazását abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban az engedélyezett indikációkban usztekinumabot kapó 65 éves és idősebb betegeknek a fiatalabb betegekhez képest nem tapasztaltak számottevő különbséget a hatásosságban vagy biztonságosságban, mindazonáltal a 65 éves és idősebb betegek száma nem elégséges annak megállapításához, hogy ők másképpen reagálnának mint a fiatalabb betegek. Mivel idős populációban a fertőzések előfordulási gyakorisága általában magasabb, idős betegek kezelésénél óvatosan kell használni.

Nátriumtartalom

Az usztekinumab kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Az usztekinumabot azonban infúzióhoz való 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatban oldják fel, amit kontrollált nátrium diéta esetén figyelembe kell venni (lásd 6.6 pont).

Poliszorbát 80

Az usztekinumab 10,4 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz adagolási egységenként, ami megfelel 0,40 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható az usztekinumabbal egyidejűleg.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanul nem válik (lásd 4.4 és 4.6 pont). Ha az élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanul vált.

A III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analíziseinek során vizsgálták a psoriasisos betegeknek egyidejűleg leggyakrabban használt gyógyszereknek (beleértve a paracetamolt, ibuprofent, acetilszalicilsavat, metformint, atorvasztatint, levotiroxint) az usztekinumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását. Ezen egyidejűleg adott gyógyszerekkel való interakcióra nem utalt semmi. Ezen analízis alapjául az szolgált, hogy legalább 100 beteget (a vizsgált populáció > 5%-a) kezeltek egyidejűleg ezekkel a gyógyszerekkel a vizsgálat időtartamának legalább 90%-ában. Arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az egyidejűleg alkalmazott MTX, NSAID-ok, 6-merkaptopurin, azatioprin és orális kortikoszteroidok vagy arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben szenvedő betegeknek az anti-TNF α hatóanyagok korábbi expozíciója vagy a biológiai gyógyszerek (azaz anti-TNF α szerek és/vagy vedolizumab) korábbi alkalmazása a colitis ulcerosában szenvedő betegeknek nem volt hatással az usztekinumab farmakokinetikájára.

Egy *in vitro* vizsgálat és egy aktív Crohn-betegségben szenvedő vizsgálati alanyokon végzett I. fázisú vizsgálat eredményei alapján a dózis módosítására nincs szükség olyan betegeknek, akik egyidejűleg CYP450-szubsztrátokat kapnak (lásd 5.2 pont).

Psoriasis-vizsgálatokban az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát más immunszuppresszánsokkal kombinációban – beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát – nem értékelték. Arthritis psoriatica vizsgálatokban a MTX egyidejű alkalmazása nem mutatta, hogy befolyásolná az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát. A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunszuppresszánsok vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az usztekinumab biztonságosságát vagy hatásosságát (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még legalább 15 hétig.

Terhesség

Az usztekinumab-expozíciót követően, ismert kimenetelű terhességekből származó, mérsékelt számú, prospektívan gyűjtött adat, beleértve azt a több mint 450 terhességet, amelyben az expozíció az első trimeszterben történt, nem utal súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára újszülöttekben.

Az állatokkal végzett kísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionalis/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A rendelkezésre álló klinikai tapasztalat azonban korlátozott. Az usztekinumab alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Az usztekinumab átjut a placentán, és kimutatták olyan csecsemők szérumában, akik terhességük alatt usztekinumabbal kezelt nőbetegektől születtek. Ennek klinikai hatása nem ismert, ugyanakkor a fertőzés kockázata az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknél a szülés után magasabb lehet.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanra nem válik (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha az élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanra vált.

Szoptatás

A publikált szakirodalomból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az usztekinumab nagyon kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. Nem ismert, hogy az usztekinumab a lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Tekintettel az usztekinumab anyatejjel táplált csecsemőkre gyakorolt mellékhatásainak kockázatára, dönteni kell a szoptatás kezelés alatti és a kezelést követő 15 hétre történő leállításáról vagy az usztekinumab-terápia megszakításáról, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve az usztekinumab-kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az usztekinumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az usztekinumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az usztekinumabbal felnőttkori psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a leggyakoribb mellékhatás (> 5%) a nasopharyngitis és fejfájás volt. A legtöbbet enyhének tekintették, és nem tette szükségessé a vizsgálati kezelés megszakítását. Az usztekinumabban kapcsolatban jelentett, legsúlyosabb mellékhatás a súlyos túlérzékenységi reakciók voltak, beleértve az anaphylaxiát is (lásd 4.4 pont). Az általános biztonságossági profil a psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább ismertetett biztonságossági adatok 6710 (4135 psoriasisban és/vagy arthritis psoriaticában, 1749 Crohn-betegségben és 826 colitis ulcerosában szenvedő) beteg bevonásával végzett 14. II. fázisú és III. fázisú vizsgálat felnőtt betegeknek usztekinumab-expozícióját tükrözik. Ebbe beletartoznak a psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos periódusaiban történt legalább 6 hónapos (4577 beteg) és a legalább 1 éves (3648 beteg) usztekinumab -expozíciók is. 2194, psoriasisban, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő beteg esetében az expozíció legalább 4 év volt, míg 1148, psoriasisban vagy Crohn-betegségben szenvedő beteg esetében az expozíció legalább 5 év volt.

A felnőttkori psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatokból származó, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat sorolja fel. A mellékhatások szervrendszereként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat: A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság: mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, sinusitis Nem gyakori: cellulitis, fogak fertőzései, herpes zoster, alsó légúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés, vulvovaginalis mycoticus infekció
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: túlérzékenységi reakciók (beleértve a bőrkítést, urticariát) Ritka: súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiát és angioedemát)
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori: depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: szédülés, fejfájás Nem gyakori: facialis paresis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori: oropharyngealis fájdalom Nem gyakori: orrdugulás Ritka: allergiás alveolitis, eosinophil pneumonia Nagyon ritka: organizáló pneumonia*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: hasmenés, hányinger, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: viszketés Nem gyakori: psoriasis pustulosa, bőrhámlás, acne Ritka: exfoliatív dermatitis, hypersensitiv vasculitis Nagyon ritka: bullosus pemphigoid, cutan lupus erythematosus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: hátfájdalom, myalgia, arthralgia Nagyon ritka: lupus-szerű szindróma

Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori: fáradtság, az injekció helyén fellépő erythema, fájdalom az injekció helyén Nem gyakori: az injekció helyén fellépő reakciók (beleértve a vérzést, véraláfutást, indurációt, duzzanatot és viszketést), gyengeség
--	---

* Lásd 4.4 pont, Szisztémás és légzőrendszeri túlérzékenységi reakciók.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

Psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegek placebokontrollos vizsgálataiban a fertőzés vagy súlyos fertőzés aránya hasonló volt az usztekinumabbal, illetve a placebóval kezelt betegek körében. Ezeknek a klinikai vizsgálatoknak a placebokontrollos szakaszában a fertőzés aránya 1,36 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél, illetve 1,34 a placebóval kezelt betegeknél. Súlyos fertőzések 0,03 utánkövetési betegévenkénti gyakorisági aránnyal fordultak elő az usztekinumabbal kezelt betegeknél (30 súlyos fertőzés 930 utánkövetési betegévenként) illetve 0,03 gyakorisággal a placebóval kezelt betegeknél (15 súlyos fertőzés 434 utánkövetési betegévenként) (lásd 4.4 pont).

A psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos időszakában, melyek 15 227 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisban járó betegségben végzett vizsgálatok esetében, 0,6 év a Crohn-betegségben végzett vizsgálatok és 2,3 év a colitis ulcerosában végzett vizsgálatok esetében. A fertőzés aránya 0,85 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél és a súlyos fertőzések – beleértve a pneumóniát, analis abscessust, cellulitist, diverticulitist, gastroenteritist és vírusfertőzéseket – aránya 0,02 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (289 súlyos fertőzés 15 227 utánkövetési betegévenként).

Klinikai vizsgálatokban az egyidejűleg izoniaziddal kezelt, látens tuberculosisban szenvedő betegeknél nem alakult ki tuberculosis.

Roszzindulatú daganatok

A psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok placebokontrollos szakaszában a rosszindulatú daganatok, kivéve a nem melanoma bőrrákot, incidenciája 0,11/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (1 beteg 929 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegek vonatkozó 0,23-os értékkel (1 beteg 434 utánkövetési betegévenként). A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,43/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (4 beteg 929 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegek vonatkozó 0,46-os értékkel (2 beteg 433 utánkövetési betegévenként).

A psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos időszakában, melyek 15 205 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisban járó betegségben végzett vizsgálatok esetében, 0,6 év a Crohn-betegségben végzett vizsgálatok és 2,3 év a colitis ulcerosában végzett vizsgálatok esetében. 15 205 utánkövetési betegév alatt a nem melanoma bőrrákot kivéve, 76 beteg esetében rosszindulatú megbetegedéseket jelentettek (az incidenciája értéke 0,50/100 utánkövetési betegév az usztekinumabbal kezelt betegeknél). Az usztekinumabbal kezelt betegek esetén jelentett rosszindulatú megbetegedések incidenciája összevethető volt az átlag populációban várt értékkel (standardizált incidenciája arány = 0,94 [95%-os konfidenciaintervallum: 0,73; 1,18] életkorra, nemre és rasszra korrigálva). A leggyakrabban megfigyelt rosszindulatú megbetegedések, kivéve a nem melanoma bőrrákot, a prosztatarák, a melanoma, a colorectalis carcinoma és az emlőcarcinoma volt. A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,46/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél (69 beteg 15 165 utánkövetési betegévből). A bazálsejtes vs. a pikkelysejtes bőrrákban szenvedő betegek aránya (3:1) összevethető az átlag populációban várt aránnyal (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi és infúziós reakciók

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában folytatott intravénás indukciós vizsgálatokban az egyszeri intravénás dózis után anaphylaxiával járó eseményekről vagy egyéb, súlyos infúziós reakciókról nem számoltak be. Ezekben a vizsgálatokban a 785, placebóval kezelt beteg 2,2%-ánál, és az usztekinumab javasolt dóziséval kezelt 790 beteg 1,9%-ánál számoltak be az infúzió alatt vagy egy órán belül bekövetkező nemkívánatos eseményről. A forgalomba hozatalt követően súlyos, infúzióval összefüggő reakciókról, köztük az infúzióra adott anaphylaxiás reakciókról számoltak be (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

6 éves és idősebb, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők

Az usztekinumab biztonságosságát két III. fázisú vizsgálatban vizsgálták, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél. Az első vizsgálatot 10, 12 és betöltött 18 életév közötti korú, legfeljebb 60 hétig kezelt beteggel végezték, és a második vizsgálatot 4, 6 és betöltött 12 életév közötti korú, legfeljebb 56 hétig kezelt beteggel végezték. Általánosságban az ebben a két, akár 1 éves biztonságossági adatokkal rendelkező vizsgálatban jelentett nemkívánatos események hasonlóak voltak a plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekkel végzett korábbi vizsgálatokban észleltekhöz.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 6 mg/ttkg-os, egyszeri dózisokat dózislimitáló toxicitás nélkül alkalmaztak intravénásan. Túlادagolás esetén a beteget – a mellékhatások okozta bármilyen jel vagy tünet kialakulása miatt – ajánlott megfigyelni és adott esetben azonnali, megfelelő tüneti kezelésben részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, interleukin-gátlók, ATC kód: L04AC05

Az Eksunbi egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az usztekinumab egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, mely specificitással kötődik az interleukin (IL)-12 és IL-23 humán citokinek közös p40 fehérje-alegységéhez. Az usztekinumab gátolja a humán IL-12 és IL-23 bioaktivitását, megakadályozva a p40 kötődését az immunsejtek felületén expresszáldott IL-12R β 1 receptorfehérjéhez. Az usztekinumab nem képes kötődni az IL-12-höz vagy IL-23-hoz, ha az már kötődött az IL-12R β 1 sejtfelszíni receptorokhoz. Így nem valószínű, hogy az usztekinumab hozzájárul az IL-12-t tartalmazó sejtek és/vagy IL-23-receptorok komplement- vagy antitest-mediált citotoxicitásához. Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigén prezentáló sejtek, mint pl. a makrofágok és a dendritikus sejtek, választják ki, és mindkét citokin részt vesz immunfunkciókban. Az IL-12 serkenti a natural killer (NK) sejteket, és ösztönzi a CD4+T-sejtek T helper 1 (th1) fenotípussá való differenciálódását, az IL-23 a T helper 17-(Th17) útvonalat indukálja. Mindazonáltal az IL-12 és IL-23 rendellenes szabályozása immunmediált betegségekkel társul, mint például a psoriasis, az arthritis psoriatica, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa.

Az IL-12 és IL-23 közös p40 alegységéhez kötődve az usztekimumab psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a Th1- és Th17-citokínútvonalak megszakításán keresztül kifejtheti klinikai hatásait, melyek központi helyet foglalnak el ezen betegségek pathológiájában.

A Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az usztekimumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis calprotectin indukciós fázis alatti csökkenését eredményezte, ami aztán a fenntartó fázis alatt is fennmaradt. A CRP-t a vizsgálat kiterjesztése során értékelték, és a fenntartó fázis során megfigyelt csökkenések általában a 252. hétig fennmaradtak.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekimumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a CRP és a faecalis calprotectin indukciós fázis alatti csökkenését eredményezte, ami aztán a fenntartó fázis és a vizsgálat 200. hétig történő kiterjesztése alatt is fennmaradt.

Immunizálás

A Psoriasis Vizsgálat 2 (PHOENIX 2) hosszú távú kiterjesztése alatt, az usztekimumabbal legalább 3,5 évig kezelt felnőtt betegek a nem szisztémásan kezelt psoriasisos kontrollcsoporttal azonos antitest-választ mutattak mind a pneumococcus polisaccharid, mind a tetanusz vakcinákra. A felnőtt betegek azonos arányában alakult ki protektív pneumococcus- és tetanusz-ellenes antitest-szint, és az antitest-titerek azonosak voltak az usztekimumabbal kezelt és a kontroll betegeknél.

Klinikai hatásosság

Crohn-betegség

Az usztekimumab biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, placebokontrollos multicentrikus vizsgálatban értékelték, közepesen súlyos, súlyos (Crohn-betegség aktivitási index [CDAI] pontszám ≥ 220 és ≤ 450), aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél. A klinikai fejlesztési program két, 8 hetes intravénás indukciós vizsgálatból (UNITI-1 és UNITI-2) állt, amit egy 44 hetes subcutan, randomizált, leállítási-fenntartó adagolású vizsgálat (IM-UNITI) követett, ami összességében egy 52 hetes kezelést jelent.

Az indukciós vizsgálatokban 1409 (UNITI-1, n=769; UNITI-2 n=640) beteg vett részt. Mindkét indukciós vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 6. héten klinikai válaszreakció (a CDAI-pontszám ≥ 100 pontos csökkenésével definiált) alakult ki. A hatásossági adatokat mindkét vizsgálatban 8 héten át gyűjtötték és analizálták. Az orális kortikoszteroidok, immunmodulátorok, aminoszalicilátok és antibiotikumok egyidejű adagolása megengedett volt, és a betegek 75%-a a továbbiakban is kapta ezeknek a gyógyszereknek legalább az egyikét. A betegeket mindkét vizsgálatban a javasolt, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os, lépcsőzetes dózis (lásd 1. táblázat, 4.2 pont) vagy a fix dóziszú 130 mg usztekimumab vagy a placebo egyszeri, 0. héten történő intravénás adására randomizálták.

A UNITI-1-vizsgálat betegeinél a korábbi TNF α -ellenes kezelés sikertelen volt, vagy intoleránsak voltak rá. A betegek megközelítőleg 48%-ánál volt sikertelen 1 korábbi anti-TNF α -kezelés, és 52%-ánál volt sikertelen 2 vagy 3 korábbi anti-TNF α -kezelés. Ebben a vizsgálatban a betegek 29,1%-a adott inadekvát kezdeti válaszreakciót (primer non-reszponderek), 69,4%-uk reagált, de a válaszreakció megszűnt (szekunder non-reszponderek), és 36,4%-uk volt intoleráns az anti-TNF α -kezelésre.

A UNITI-2-vizsgálat betegeinél legalább egy konvencionális kezelés sikertelen volt, beleértve a kortikoszteroidokat vagy az immunmodulátorokat is, és korábban vagy nem kaptak anti-TNF α -t (68,6%), vagy kaptak már korábban, de az anti-TNF α -kezelés nem volt sikertelen (31,4%).

Mind a UNITI-1-, mind UNITI-2-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a betegek szignifikánsan magasabb aránya adott klinikai válaszreakciót, és volt remisszióban az usztekimumabbal kezelt csoportban (3. táblázat). A klinikai válaszreakció és a remisszió már a 3. héten szignifikáns volt az usztekimumabbal kezelt betegeknél, és a 8. hétig tovább javult. Ezekben az indukciós vizsgálatokban a

hatásosság jobb és tartósabb volt a lépcsőzetes adagolású csoportban, mint a 130 mg-os dóziscsoportban, és ezért a lépcsőzetes adagolás a javasolt indukciós dózis.

3. táblázat: A klinikai válaszreakció és remisszió indukciója a UNITI-1- és UNITI-2-vizsgálatban

	UNITI-1 *		UNITI-2 **	
	Placebo N = 247	Az usztekinumab javasolt dózisa N = 249	Placebo N = 209	Az usztekinumab javasolt dózisa N = 209
Klinikai remisszió, 8. hét	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinikai válaszreakció (100 pont), 6. hét	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinikai válaszreakció (100 pont), 8. hét	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 pontos válaszreakció, 3. hét	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70 pontos válaszreakció, 6. hét	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

A klinikai remisszió a definíció szerint a CDAI-pontszám < 150; A klinikai válaszreakció a definíció szerint a CDAI-pontszám legalább 100 pontos csökkenése, vagy a klinikai remisszió állapotában maradás

A 70 pontos válaszreakció definíciója a CDAI-pontszám legalább 70 pontos csökkenése

* Az anti-TNF α sikertelensége

** A konvencionális kezelés sikertelensége

^a p < 0,001

^b p < 0,01

A fenntartó kezeléssel végzett vizsgálatban (IM-UNITI) 388 olyan beteget értékelték, aki 100 pontos klinikai válaszreakciót ért el a 8. héten, a UNITI-1- és UNITI-2-vizsgálatban az usztekinumab indukcióval. A betegeket 44 hétig tartó, 8 hetenkénti 90 mg usztekinumab, 12 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy placebo subcutan fenntartó rezsimre randomizálták (a javasolt fenntartó adagolást lásd az usztekinumab oldatos injekció előretöltött fecskendőben Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában).

A betegek szignifikánsan magasabb arányánál maradt fent a 44. héten a klinikai remisszió és válaszreakció az usztekinumabbal kezelt csoportokban, mint a placebocsoportban (lásd 4. táblázat).

4. táblázat: A klinikai válaszreakció és remisszió fenntartása az IM-UNITI-vizsgálatban (44. hét, 52. hét az indukciós dózis elkezdésétől)

	Placebo*	8 hetenként 90 mg usztekinumab	12 hetenként 90 mg usztekinumab
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Klinikai remisszió	36%	53% ^a	49% ^b
Klinikai válaszreakció	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió	30%	47% ^a	43% ^c
Klinikai remisszió azoknál a betegeknél:			
akik remisszióban voltak a fenntartó kezelés kezdetén	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
akik a CRD3002-vizsgálatból léptek be [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
akik korábban nem kaptak anti-TNF α -t	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
akik a CRD3001-vizsgálatból léptek be [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A klinikai remisszió a definíció szerint a CDAI-pontszám < 150 ; A klinikai válaszreakció a definíció szerint a CDAI-pontszám legalább 100 pontos csökkenése, vagy a klinikai remisszió állapotában maradás

* A placebocsoport olyan betegekből állt, akik válaszreakciót adtak az usztekinumabra, és akiket a fenntartó kezelés kezdetén placebóra randomizáltak.

† Azok a betegek, akik 100 pontos klinikai válaszreakciót adtak az usztekinumabra a fenntartó kezelés kezdetén.

‡ Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de az anti-TNF α -kezelés nem.

§ Azok a betegek, akik refrakterek/intoleránsak az anti-TNF α -ra.

^a $p < 0,01$

^b $p < 0,05$

^c számszerűen szignifikáns ($p < 0,05$)

Az IM-UNITI -vizsgálatban 129 beteg közül 29-nél nem maradt fent az usztekinumabra adott válaszreakció, amikor 12 hetenként kezelték őket, és megengedett volt az usztekinumab dózis 8 hetenkénti adásra történő módosítása. A válaszreakció elvesztését a ≥ 220 pontos CDAI-pontszámmal és a CDAI-pontszámuk a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett, ≥ 100 pontos emelkedésével definiálták. Ezeknél a betegeknél 16 héttel a dózis módosítása után a betegek 41,4%-a ért el klinikai remissziót.

Azok a betegek, akik nem adtak klinikai válaszreakciót az usztekinumab-indukcióra a UNITI-1- és UNITI-2 indukciós vizsgálat 8. hetében (476 beteg), beléptek a fenntartó adagolással végzett vizsgálat (IM-UNITI) nem randomizált részébe, és 90 mg usztekinumab subcutan injekciót kaptak abban az időpontban. Nyolc héttel később a betegek 50,5%-a ért el klinikai válaszreakciót, és kapta tovább a 8 hetenkénti fenntartó adagolást. A fenntartó adagolást folytató betegek közül a többségnél fennmaradt a válaszreakció (68,1%), és remissziót ért el a 44. héten (50,2%), olyan arányban, ami hasonló volt azoknak a betegeknél, akik kezdetben reagáltak az usztekinumab indukcióra.

Az usztekinumab indukcióra reagáló, és a fenntartó adagolású vizsgálat kezdetekor placebocsoportba randomizált 131 beteg közül 51-nél ezt követően megszűnt a válaszreakció, és 8 hetenként 90 mg usztekinumabot kapott subcutan. Azoknak a betegeknél, akiknél megszűnt a válaszreakció, és újra kellett kezdeni az usztekinumabot, az újrakezdés az indukciós infúziót követő 24 héten belül megtörtént. Ebből az 51 betegből 70,6% ért el klinikai válaszreakciót, és 39,2% ért el klinikai remissziót 16 héttel az első subcutan usztekinumab dózis beadása után.

Az IM-UNITI-vizsgálatban a vizsgálatot 44 hét alatt befejező betegek alkalmasak voltak arra, hogy a vizsgálat kiterjesztés szakaszában folytassák a kezelést. A vizsgálat kiterjesztés szakaszába belépő és usztekinumab-kezelést kapó 567 beteg között a klinikai remisszió és válaszreakció rendszerint 252 héten keresztül egyaránt fennmaradt azoknál a betegeknél, akiknél sikertelenek voltak a TNF-kezelések, és azoknál a betegeknél is, akiknél sikertelenek voltak a konvencionális kezelések.

Ennek a vizsgálatnak a kiterjesztés szakaszában a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél legfeljebb 5 évig tartó kezeléssel nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat.

Endoszkópia

A mucosa endoszkópos képét 252 olyan betegnél értékelték egy alvizsgálatban, aki a vizsgálat megkezdésekor alkalmas volt a betegségaktivitás endoszkópos vizsgálatára. Az elsődleges végpont a vizsgálat megkezdésétől a Crohn-betegség egyszerűsített endoszkópos betegség súlyossági pontszámában (*Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* – SES-CD) bekövetkezett változás volt, ami egy olyan összetett pontszám, ami 5 ileo-colicus szegmensben értékeli a fekélyek jelenlétét/méretét, a fekélyekkel borított nyálkahártyafelszín arányát, a bármilyen egyéb lézió által érintett nyálkahártyafelszín arányát, és a szűkületek/stricturák meglétét/típusát. A 8. héten egy egyszeri intravénás indukciós dózis után a SES-CD-pontszámában bekövetkezett változás nagyobb volt az usztekinumab-csoportban ($n = 155$, átlagos változás = $-2,8$), mint a placebocsoportban ($n = 97$, átlagos változás = $-0,7$, $p = 0,012$).

A fistula válaszreakciója

A vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistulával bíró betegek egy alcsoportjában (8,8%; $n = 26$), az usztekinumabbal kezelt 15 beteg közül 12-nél (80%) érték el fistula-válaszreakciót 44 hét után

(meghatározása szerint az indukciós vizsgálat megkezdésétől a váladékozó fistulák számában bekövetkező $\geq 50\%$ -os csökkenés), míg a placebót kapó 11 beteg közül csak 5-nél (45,5%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget a gyulladásos bélbetegség kérdőívvel (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ) és az SF-36 kérdőívvel értékelték. A 8. héten az usztekinumabot kapó betegek a placebohoz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb, és klinikailag jelentős javulást mutattak az IBDQ összpontszám és az SF-36 mentális komponens végpontszám tekintetében mind a UNITI-1-, mind a UNITI-2-vizsgálatban, valamint az SF-36 fizikális komponens végpontszám tekintetében a UNITI-2-vizsgálatban. Ez a javulás 44 héten keresztül általában jobban fennmaradt az usztekinumabbal-kezelt betegeknél az IM-UNITI-vizsgálatban, mint a placebót kapóknál. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség-javulás rendszerint fennmaradt a 252 hetes kiterjesztett időszak alatt.

Colitis ulcerosa

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos, multicentrikus vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos (Mayo-pontszám: 6–12; endoszkópos alpontszám ≥ 2) aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél. A klinikai fejlesztési program egy intravénás indukciós vizsgálatból (UNIFI-I-nek nevezett) állt, ami egy legfeljebb 16 hetes kezelés volt, amit egy 44 hetes subcutan, randomizált, megvonásos fenntartó vizsgálat (UNIFI-M-nek nevezett) követett, ami legalább 52 hetes terápiát jelentett.

Az UNIFI-I és az UNIFI-M esetén bemutatott hatásossági eredmények az endoszkópos vizsgálatok központi értékelésén alapultak.

Az UNIFI-I-ben 961 beteg vett részt. Az indukciós vizsgálat elsődleges végpontja a 8. hétre klinikai remisszióba került betegek aránya volt. A betegeket a javasolt, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os, lépcsőzetes dózis (lásd 1. táblázat, 4.2 pont) vagy a fix dózisu 130 mg usztekinumab vagy a placebo egyszeri, 0. héten történő intravénás adására randomizálták.

Az orális kortikoszteroidok, immunmodulátorok és aminoszalicilátok egyidejű adagolása megengedett volt, és a betegek 90%-a tovább is kapta ezeknek a gyógyszereknek legalább az egyikét. A bevont betegeknél sikertelennek kellett lennie a konvencionális kezelésnek (kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok) vagy legalább egy biológiai terápiának (egy TNF α -antagonista és/vagy vedolizumab). A betegek 49%-ánál sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem (akiknek 94%-a korábban nem kapott biológiai terápiát). A betegek 51%-ánál sikertelen volt a biológiai terápia, vagy intoleráns volt arra. A betegek megközelítőleg 50%-ánál sikertelen volt legalább 1, korábbi anti-TNF α -kezelés (akik közül 48% primer non-reszponder volt), és 17%-ánál sikertelen volt legalább 1 anti-TNF α -kezelés és a vedolizumab.

Az UNIFI-1-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a betegek szignifikánsan magasabb aránya volt klinikai remisszióban az usztekinumabbal kezelt csoportban a 8. héten (5. táblázat). Már a 2. héten, a legkorábbi tervezett vizsgálati kontroll időpontjában, majd azt követően minden egyes kontrollvizsgálatkor az usztekinumabot kapó betegek nagyobb arányánál nem észleltek rectalis vérzést, vagy érték el normális székelési gyakoriságot, mint a placebót kapó betegeknél. Már a 2. héten szignifikáns különbségeket észleltek a részleges Mayo-pontszám és a tünetekkel járó remisszió esetén az usztekinumab és a placebo között.

Kiválasztott végpontok esetén a hatásosság jobb volt a lépcsőzetes adagolású csoportban (6 mg/ttkg) mint a 130 mg-os dózisu csoportban, ezért a lépcsőzetes adagolás a javasolt intravénás indukciós dózis.

5. táblázat: Az UNIFI-I-vizsgálat legfontosabb hatásossági végpontjainak összefoglalása (8. hét)

	Placebo N = 319	Az usztekinumab javasolt dózisa[‡] N = 322
Klinikai remisszió*	5%	16% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [¥]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinikai válaszreakció [§]	31%	62% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [¥]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Nyálkahártya-gyógyulás [†]	14%	27% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Tünetekkel járó remisszió [‡]	23%	45% ^b
Kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás [‡]	8%	21% ^b

[‡] Az usztekinumab infúziós dózisához az 1. táblázatban specifikált, testtömeg alapú adagolási rendet alkalmazták.

* Meghatározása szerint a klinikai remisszió: a Mayo-pontszám ≤ 2 pont, és az individuális alpontszám nem nagyobb mint 1.

§ Meghatározása szerint a klinikai válaszreakció: a Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított, $\geq 30\%$ -os és ≥ 3 pontos csökkenése, emellett vagy a rectalis vérzés alpontszám csökken a kiindulási értékhez képest ≥ 1 ponttal, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

¥ Egy TNF α -antagonista és/vagy vedolizumab.

† Meghatározása szerint a nyálkahártya-gyógyulás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám: 0 vagy 1.

‡ Meghatározása szerint a tünetekkel járó remisszió a Mayo-féle székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és a rectalis vérzés alpontszám 0.

‡ Meghatározása szerint a kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1.

^a $p < 0,001$

^b Számszerűen szignifikáns ($p < 0,001$)

^c Számszerűen szignifikáns ($p < 0,05$)

Az UNIFI-M-vizsgálatban 523 olyan beteget értékelték, akiknél az UNIFI-I-vizsgálatban az usztekinumab egyszeri, intravénás alkalmazásával klinikai válaszreakciót értek el. A betegeket 44 hétig tartó, 8 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy 12 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy placebo subcutan fenntartó rezsimre randomizálták (a javasolt fenntartó adagolást lásd az usztekinumab előretöltött fecskendőben lévő oldatos injekció Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában).

A betegek szignifikánsan magasabb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten az usztekinumabbal kezelt mindkét csoportban, mint a placebocsoportban (lásd 6. táblázat).

6. táblázat: A legfontosabb hatásossági eredmények az UNIFI-M-vizsgálatban (44. hét, 52. hét az indukciós dózis elkezdésétől)

	Placebo* N = 175	8 hetenként 90 mg usztekinumab N = 176	12 hetenként 90 mg usztekinumab N = 172
Klinikai remisszió**	24%	44% ^a	38% ^b
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
A klinikai válaszreakció fennmaradása 44 héten keresztül [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^c	56% (39/70) ^d
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Nyálkahártya-gyógyulás [†]	29%	51% ^a	44% ^b
A klinikai remisszió fennmaradása 44 héten keresztül [§]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Tartós remisszió ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Tünetekkel járó remisszió [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás [‡]	28%	48% ^c	41% ^d

* Az i.v. usztekinumabra adott válaszreakcióit követően.

* Meghatározása szerint a klinikai remisszió: a Mayo-pontszám ≤ 2 pont, és az individuális alpontszám nem nagyobb mint 1.

§ Meghatározása szerint a klinikai válaszreakció: a Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított, ≥ 30%-os és ≥ 3 pontos csökkenése, emellett vagy a rectalis vérzés alpontszám csökken a kiindulási értékhez képest ≥ 1 ponttal, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

‡ Egy TNFα-antagonista és/vagy vedolizumab.

† Meghatározása szerint a nyálkahártya-gyógyulás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám: 0 vagy 1.

€ Meghatározása szerint a klinikai remisszió 44 héten keresztül fennmaradása olyan betegeket jelent, akik a vizsgálat megkezdésétől a 44. hétig klinikai remisszióban voltak azok közül a betegek közül, akik a fenntartó kezelés megkezdésekor klinikai remisszióban voltak.

l Meghatározása szerint a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió olyan betegeket jelent, akik klinikai remisszióban vannak, és nem kapnak kortikoszteroidokat a 44. héten.

l Meghatározása szerint a tartós remisszió a részleges, Mayo szerinti remisszió a 44. hét előtti összes kontrollvizsgálat ≥ 80%-ában, és részleges, Mayo szerinti remisszió az utolsó kontrollvizsgálaton (44. hét).

‡ Meghatározása szerint a tünetekkel járó remisszió a Mayo-féle székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és a rectalis vérzés alpontszám 0.

‡ Meghatározása szerint a kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1.

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c Számszerűen szignifikáns (p < 0,001)

^d Számszerűen szignifikáns (p < 0,05)

^e Statisztikailag nem szignifikáns

Az usztekinumab klinikai válaszreakcióra, nyálkahártya-gyógyulásra és klinikai remisszióra gyakorolt kedvező hatását az indukció és a fenntartó kezelés alatt is megfigyelték, mind az olyan betegeknek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem, mind azoknál, akiknél sikertelen volt legalább egy, korábbi TNF α -antagonista-kezelés, beleértve azokat a betegeket is, akik primer non-reszponderek voltak a TNF α -antagonista-kezelésre. Az indukció kedvező hatását is megfigyelték azoknál a betegeknek, akiknél sikertelen volt legalább egy, korábbi TNF α -antagonista-kezelés és a vedolizumab, ugyanakkor ebben az alcsoportban a betegek száma túlságosan alacsony volt ahhoz, hogy definitív következtetéseket lehessen levonni a fenntartó kezelésnek az ebben a csoportban mutatott kedvező hatására vonatkozóan.

Az usztekinumab-indukcióra reagálók a 16. héten

Azok az usztekinumabbal kezelt betegek, akik a 8. héten nem mutattak válaszreakciót az UNIFI-I-vizsgálatban, 90 mg usztekinumabot kaptak subcutan a 8. héten (a betegek 36%-a). Ezek közül a betegek közül a betegek 9%-a, akiket kezdetben a javasolt indukciós dózist randomizáltak, klinikai remissziót ért el, és 58%-uk klinikai válaszreakciót ért el a 16. héten.

Az UNIFI-I-vizsgálat betegei közül azok, akik nem adtak klinikai válaszreakciót az usztekinumab-indukcióra a 8. héten, de reagáltak a 16. héten (157 beteg), beléptek az UNIFI-M-vizsgálat nem randomizált részébe, és tovább kapták a 8 hetenkénti fenntartó adagolást. Ezek közül a betegek közül a többség (62%) fennmaradt a válaszreakció, és 30%-uk remissziót ért el a 44. héten.

Vizsgálatkiterjesztés

Az UNIFI-vizsgálatban a vizsgálatot 44 hét alatt befejező betegek alkalmasak voltak arra, hogy a vizsgálat kiterjesztés szakaszában folytassák a kezelést. A vizsgálat kiterjesztés szakaszába belépő és 12 vagy 8 hetenként usztekinumab-kezelést kapó 400 beteg között a tüneti remisszió rendszerint 200 héten keresztül egyaránt fennmaradt azoknál a betegeknek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés (de nem biológiai terápia), és azoknál a betegeknek is, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia, beleértve mind az anti-TNF-, mind a vedolizumab-kezeléseket. Azon betegeknek, akik 4 éven keresztül usztekinumab-kezelésben részesültek és akiket a teljes Mayo-féle pontszám alapján értékelték a fenntartó 200. héten, 74,2% esetében (93-ból 69 betegnek) fennmaradt a nyálkahártya gyógyulása és 68,3% esetében (60-ból 41 betegnek) fennmaradt a klinikai remisszió.

A 220. hétig követett 457 beteget (1289,9 betegév) magában foglaló biztonságossági elemzés a 44. és 220. hét között a 44. hétig megfigyelthez hasonló biztonságossági profilt mutatott.

Ennek a vizsgálatnak a kiterjesztés szakaszában a colitis ulcerosában szenvedő betegeknek legfeljebb 4 évig tartó kezeléssel nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat.

Endoszkópos normalizálódás

Meghatározása szerint az endoszkópos normalizálódás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám 0, és az UNIFI-I-vizsgálatban már a 8. héten megfigyelték. Az UNIFI-M-vizsgálat 44. hetén az usztekinumabbal 12 vagy 8 hetenként kezelt betegek sorrendben 24%-ánál és 29%-ánál érték el, szemben a placebocsoport betegeinek 18%-ával.

Hisztológiai és hiszto-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás

A szövettani gyógyulást (definíciója szerint neutrophil infiltratio a crypták < 5%-ában, nincs crypta destrukció, és nincsenek erosiók, fekélyek vagy granulációs szövet) értékelték a 8. héten az UNIFI-I- és a 44. héten az UNIFI-M-vizsgálatban. A 8. héten, egyszeri intravénás indukciós dózis után a javasolt dózist kapó betegek csoportjában a betegek lényegesen magasabb aránya ért el hisztológiai gyógyulást (36%), mint a placebocsoportban lévő betegek (22%). A 44. héten ennek a hatásnak, a hisztológiai gyógyulásnak a fennmaradását lényegesen több betegnek figyelték meg a 12 hetenkénti (54%) és a 8 hetenkénti (59%) usztekinumab-csoportban, mint a placebocsoportban (33%).

Meghatározása szerint a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás kombinált végpont azokat a betegeket jelzi, akiknél az értékelés szerint egyaránt volt nyálkahártya-gyógyulás és hisztológiai gyógyulás is a 8. héten az UNIFI-I- és a 44. héten az UNIFI-M-vizsgálatban. A javasolt

adagolásban usztekiumabot kapó betegek a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás végpont jelentős javulását mutatták a 8. héten az usztekiumab-csoportban (18%), szemben a placebocsoporttal (9%). A 44. héten ennek a hatásnak, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásnak a fennmaradását lényegesen több betegnél figyelték meg a 12 hetenkénti (39%) és a 8 hetenkénti (46%) usztekiumab-csoportban, mint a placebocsoportban (24%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget a gyulladásos bélbetegség kérdőívvel (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*), az SF-36- és az EuroQoL-5D (EQ-5D) kérdőívvel értékelték.

Az UNIFI-I-vizsgálat 8. hetében az usztekiumabot kapó betegeknél a placebót kapókhoz képest az IBDQ összpontszám, az EQ-5D és az EQ-5D VAS, valamint az SF-36 mentális komponens összefoglaló pontszám és az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszám lényegesen nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulását mutatták ki. Ezek a javulások az usztekiumabbal kezelt betegeknél 44 héten keresztül fennmaradtak az UNIFI-M-vizsgálatban. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség IBDQ és SF-36 által mért javulása általánosan fennmaradt a vizsgálat 200. hétig történő kiterjesztése alatt.

A placebót kapó betegekhez képest az usztekiumabot kapó betegeknél a munkavégzés produktivitásának, valamint az aktivitás romlásának lényegesen nagyobb mértékű javulását tapasztalták a munkavégzés romlásának nagyobb mértékű csökkenésével mérve, illetve a WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health*) kérdőívvel mérve.

Hospitalizáció és a colitis ulcerosával összefüggő műtéti beavatkozások

Az UNIFI-I-vizsgálat 8 hete alatt a colitis ulcerosa betegséggel összefüggésben hospitalizált betegek aránya lényegesen alacsonyabb volt az usztekiumab javasolt dózist kapó betegek csoportjában (1,6%, 5/322), mint a placebocsoport betegeinél (4,4%, 14/319), és colitis ulcerosa betegséggel összefüggő műtéti beavatkozáson egyetlen beteg sem esett át az usztekiumab javasolt, indukciós dózist kapók közül, szemben a placebocsoport betegeinek 0,6%-ával (2/319).

Az UNIFI-M-vizsgálat 44 hete alatt a colitis ulcerosával összefüggő hospitalizáció lényegesen alacsonyabb számát figyelték meg a kombinált usztekiumab-csoport betegeinél (2,0%, 7/348), mint a placebocsoport betegeinél (5,7%, 10/175). A 44 hét alatt számszerűen az usztekiumab-csoport betegei kisebb számban (0,6%, 2/348) estek át a colitis ulcerosával összefüggő műtéti beavatkozáson, mint a placebocsoport betegei (1,7%, 3/175).

Immunogenitás

Az usztekiumab-kezelés alatt kialakulhatnak usztekiumab-ellenes antitestek, és többségük neutralizáló. A Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekiumab-ellenes antitestek kialakulása az usztekiumab fokozott clearance-ével társul. Nem figyelték meg csökkent hatásosságot. Nincs nyilvánvaló összefüggés az usztekiumab-ellenes antitestek jelenléte és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az usztekiumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Crohn-betegségben és colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A javasolt intravénás indukciós dózis után az usztekiumab medián szérumszükszártszékonyat koncentrációját 1 órával az infúzió után figyelték meg, ami 126,1 mikrogramm/ml volt a Crohn-betegségben szenvedő betegeknél és 127,0 mikrogramm/ml volt a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél.

Eloszlás

Psoriasisos betegeknél egyszeri, intravénás alkalmazást követően a medián eloszlási térfogat (V_z) a terminális fázisban 57-83 ml/kg között változott.

Biotranszformáció

Az usztekinumab metabolizmusának pontos útja nem ismert.

Elimináció

Psoriasisos betegeknél egyszeri, intravénás alkalmazást követően a medián szisztémás clearance (CL) 1,99-2,34 ml/nap/ttkg között változott. Psoriasisos, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekinumab medián felezési ideje ($t_{1/2}$) valamennyi psoriasis és arthritis psoriatica vizsgálatban körülbelül 3 hét volt, 15 és 32 nap között változva.

Dózislinearitás

Az usztekinumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) hozzávetőlegesen dózis-arányosan emelkedett egyszeri, intravénásan alkalmazott, 0,09 mg/ttkg-tól 4,5 mg/ttkg-ig terjedő dózisok után.

Különleges betegcsoportok

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok károsodott vese- vagy májfunkciójú betegek esetén.

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat az intravénás usztekinumabbal idősek vagy gyermekek körében.

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekinumab-clearance variabilitását befolyásolta a testtömeg, a szérumalbuminszint, a CRP, a sikertelen TNF-antagonista-kezelési státusz, a nemi hovatartozás, a rassz (ázsiai, illetve nem ázsiai), valamint az usztekinumab elleni antitest státusz, miközben a testtömeg volt az a fő kovariáns, amely érintette az eloszlási térfogatot. Ezenkívül Crohn-betegségben a clearance-et befolyásolta a C-reaktív protein, a sikertelen TNF-antagonista kezelés státusz, valamint a rassz (ázsiai, illetve nem ázsiai). Ezeknek a kovariánsoknak a megfelelő farmakokinetikai paraméter típusos vagy referencia-értékére gyakorolt hatása $\pm 20\%$ -on belül volt, ezért ezeknek a kovariánsoknak az esetén a dózis módosítása nem indokolt. Az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásának nem volt az usztekinumab eloszlásra gyakorolt, jelentős hatása.

A CYP450-enzimek szabályozása

Az IL-12 vagy az IL-23 CYP450-enzimek szabályozására gyakorolt hatásait egy, humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálatban értékelték, mely azt mutatta, hogy az IL-12 és/vagy az IL-23 10 ng/ml-es koncentrációban nem módosította a humán CYP450 enzimek aktivitását (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 vagy 3A4, lásd 4.5 pont).

Egy I. fázisú, nyílt, gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatot (CNT01275CRD1003 vizsgálat) végeztek az usztekinumabnak a citokrom P450 enzimaktivitásokra gyakorolt hatásának értékelésére aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknél ($n=18$), indukciós és fenntartó adagolást követően. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns változást a koffein (CYP1A2-szubsztrát), a warfarin (CYP2C9-szubsztrát), az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát), a dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát) vagy a midazolám (CYP3A-szubsztrát) expozíciójában, amikor Crohn-betegségben szenvedő betegeknél usztekinumabbal egyidejűleg alkalmazták a jóváhagyott, javasolt dózisban (lásd 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitási, fejlődési- és reprodukciós toxicitási vizsgálatokból, beleértve a biztonságossági farmakológiai értékeléseket, származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat (pl. szervtoxicitás) nem várható. Cynomolgus majmokon végzett fejlődési- és reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hím fertilitási mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat, sem fejlődési

rendellenességeket, sem fejlődési toxicitást. Egy IL-12/23 antitestanalógot használva egereknél nem észlelték a nőstény fertilitási mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Állatkísérletekben a dózisszintek körülbelül 45-ször magasabbak voltak, mint a psoriasisos betegeknek alkalmazandó legmagasabb ekvivalens dózis, és az embereknél észlelt csúcs szérumkoncentráció több mint 100-szorosát okozták majmokban.

Ustekinumabbal, megfelelő, rágcsgáló IL-12/23 p40-re keresztreakciót nem mutató antitest-moделlek hiányában nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
metionin
dinátrium-edetát
szacharóz
poliszorbát 80 (E 433)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. Az Eksunbi-t 9 mg/ml-es (0,9%-os) oldatos infúzióhoz való nátrium-klorid oldattal lehet hígítani. Másik lehetőségként 0,45%-os nátrium-klorid injekció tartalmú, 250 ml-es infúziós zsák (USP) használható. Az Eksunbi-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Hígítás előtt

18 hónap.
Nem fagyasztható!

Hígítás után

Felhasználásra kész állapotban a kémiai és fizikai stabilitása 30 °C-on akár 72 órán át bizonyítottan fennmarad. Szükség esetén a hígított oldatos infúzió 2–8 °C-on legfeljebb 1 hónapig és a hűtésből való eltávolítását követően legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten további 72 óráig eltartható, beleértve az infúzió időtartamát.

Mikrobiológiai szempontból, az oldatos infúziót azonnal be kell adni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a használatot megelőzően a felhasználó a felelős, és ez az idő rendszerint nem lehet több 24 óránál 2–8 °C-on, kivéve ha a hígítás ellenőrzött és validált aszeptikus körülmények között történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

26 ml oldat klórbutil gumidugóval lezárt, 30 ml-es I. típusú injekciós üvegben. Az Eksunbi 1 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Eksunbi injekciós üvegben található oldatot nem szabad felrázni. Az alkalmazást megelőzően az oldatot meg kell nézni, hogy tartalmaz-e szemcséket vagy elszíneződött-e. Az oldat tiszta, színtelen-halványsárga. A gyógyszer nem használható, amennyiben az oldat elszíneződött vagy zavaros, vagy ha idegen szemcsés anyag van benne.

Hígítás

Az Eksunbi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aseptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell hígítania és elkészítenie.

1. A beteg testtömege alapján számítsa ki a dózist és a szükséges Eksunbi injekciós üvegek számát (lásd 4.2 pont, 1. táblázat). A 26 ml-es Eksunbi injekciós üveg 130 mg usztekinumabot tartalmaz. Kizárólag teljes injekciós üveg Eksunbi-t használjon.
2. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból a beadandó Eksunbi térfogatával azonos térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, és azt öntse ki (a szükséges számú Eksunbi injekciós üvegek mindegyikének megfelelően öntsön ki 26 ml nátrium-klorid oldatot, 2 injekciós üveghez: öntsön ki 52 ml-t, 3 injekciós üveghez: öntsön ki 78 ml-t, 4 injekciós üveghez: öntsön ki 104 ml-t). Másik lehetőségként 0,45%-os nátrium-klorid injekció tartalmú, 250 ml-es infúziós zsák (USP) használható.
3. Szívjon ki 26 ml Eksunbi-t a szükséges számú injekciós üveg mindegyikéből, és fecskendezze be a 250 ml-es infúziós zsákba. Az infúziós zsákban lévő végső térfogatnak 250 ml-nek kell lennie. Óvatosan keverje össze.
4. A beadás előtt nézze meg a hígított oldatot. Ne használja fel, ha látható, nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy idegen részecskék észlelhetők benne.
5. A hígított oldatot legalább egy óras időtartam alatt adja be. Hígítás után az infúzió beadásának az infúziós zsákban történő hígítást követő 72 órán belül, legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten tartva, be kell fejeződnie. Szükség esetén a hígított oldatos infúzió 2–8 °C-on legfeljebb 1 hónapig és a hűtésből való eltávolítását követően legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten további 72 óráig eltartható, beleértve az infúzió időtartamát.
6. Kizárólag steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő képességű, beépített infúziós filtert (pórusméret 0,2 mikrométer) tartalmazó infúziós szerelvényt használjon.
7. Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel, és bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Samsung Biopics NL B.V.
Olof Palmestraat 10
2616 LR Delft
Hollandia

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1858/003

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap NN.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
45 mg usztekinumabot tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
90 mg usztekinumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

Az usztekinumab CHO sejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin- (IL) 12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1 κ monoklonális antitest.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Oldatos injekció.

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
Oldatos injekció.

Tiszta, színtelen-halványsárga oldat, és $6,0 \pm 0,3$ pH-n oldódik fel. Az oldat ozmolalitása 320 ± 32 mOsm/kg.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Plakkos psoriasis

Az Eksunbi közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javasolt felnőtteknek, akik más szisztémás terápiákra – beleértve a ciklosporint, metotrexátot (MTX) vagy PUVA-t (psoralen és ultraibolya A) – nem reagáltak vagy akiknél az ellenjavallt vagy akik azt nem tolerálják (lásd 5.1 pont).

Gyermekek és serdülők plakkos psoriasis

Az Eksunbi közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasis kezelésére javallott olyan 6 éves és idősebb gyermekeknél és serdülőknél, akiknél a betegség más, szisztémás terápiával vagy fototerápiával nem kontrollálható megfelelően, vagy akik nem tolerálják azokat (lásd 5.1 pont).

Arthritis psoriatica (PsA)

Az Eksunbi önmagában vagy MTX-tal kombinációban aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtt betegeknek, amikor egy előző, nem biológiai, betegséget befolyásoló rheumaellenes szerrel

(disease-modifying anti-rheumatic drug; DMARD) végzett terápiára adott válasz elégtelen volt (lásd 5.1 pont).

Crohn-betegség

Az Eksunbi olyan, közepesen súlyos, súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy TNF α -antagonistára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosilag ellenjavalltak.

Colitis ulcerosa

Az Eksunbi olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív colitis ulcerosában szenvedő betegek kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy egy biológiai terápiára, vagy megszűnt az ezekre adott válaszreakciójuk, vagy intoleránsak voltak ezekre, vagy ezek a kezelések esetükben orvosi szempontból ellenjavalltak (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Eksunbi alkalmazása az Eksunbi indikációinak megfelelő betegségek diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt.

Az Eksunbi 45 mg-os és 90 mg-os subcutan injekcióhoz való előretöltött fecskendőként áll rendelkezésre, és így nem adható olyan gyermekeknek és serdülőknek (60 kg-nál kisebb testtömeg), akiknek a teljes 45 mg-os dózisonál kevesebb szükséges. 45 mg-nál kisebb dózisok beadásához másik usztekinumab-tartalmú készítmény választandó.

Adagolás

Plakkos psoriasis

Az Eksunbi ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os dózis követ 4 héttel később, majd 12 hetente.

Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása.

100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek

A 100 kg-ot meghaladó testtömegű betegek kezdő dózisa 90 mg subcutan adva, melyet egy 90 mg-os dózis követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Ezeknél a betegeknél a 45 mg-os dózis is hatásosnak bizonyult. Mindamellet 90 mg nagyobb hatásosságot eredményezett (lásd 5.1 pont, 4. táblázat).

Arthritis psoriatica (PsA)

Az Eksunbi ajánlott adagolása szerint a kezdő dózis 45 mg subcutan adva, melyet egy 45 mg-os dózis követ 4 héttel később, majd 12 hetente. Alternatívaként a 100 kg-ot meghaladó testtömegű betegeknél 90 mg alkalmazható.

Azoknál a betegeknél, akik a kezelés 28. hetéig nem reagáltak, megfontolandó a kezelés abbahagyása.

Idősek (≥ 65 év)

Nincs szükség a dózis módosítására időseknél (lásd 4.4 pont).

Vese- és májkárosodás

Az usztekinumabot nem vizsgálták ezekben a betegcsoportokban. Adagolási ajánlások nem tehetők.

Gyermekek és serdülők

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát 6 évesnél fiatalabb, psoriasisban szenvedő gyermekek és 18 évesnél fiatalabb, arthritis psoriaticában szenvedő gyermekek és serdülők esetében nem igazolták.

Gyermekek és serdülők plakkos psoriasis (6 éves és idősebb betegek)

Az Eksunbi a 60 kg-nál nagyobb testtömegű gyermekek és serdülők számára javasolt dózisa alább kerül bemutatásra (1. táblázat). Az Eksunbi-t a 0. és a 4. héten, majd azt követően 12 hetente kell alkalmazni.

1. táblázat: Az usztekinumab javasolt dózisa gyermekgyógyászati psoriasisban

A testtömeg az adagolás időpontjában	Javasolt dózis
$\geq 60 - \leq 100$ kg*	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Az Eksunbi nem érhető el olyan betegek számára, akiknek a teljes, 45 mg-os adagnál kisebb adag szükséges. Ha más adagra van szükség, egy másik, az igényeknek megfelelő usztekinumab-tartalmú készítményt kell alkalmazni.

Az Eksunbi-nak nincs olyan adagolási formája, amely lehetővé teszi a testtömeg alapján történő adagolást a 60 kg alatti gyermekek és serdülők számára.

A 60 kg-nál kisebb testtömegű betegeknek mg/ttkg alapján pontosan kell adagolni egy másik usztekinumab-tartalmú készítménnyel, vagy a 45 mg-os oldatos injekció olyan kiszerelésével, amelynek injekciós üvege lehetővé teszi a testtömeg alapján történő adagolást. Kizárólag a 60 kg-os vagy ennél nagyobb testtömegű betegek számára adagolható fix dózistű előretöltött fecskendővel.

A kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akik a legfeljebb 28 hetes kezelés alatt nem mutattak válaszreakciót.

Crohn-betegség és colitis ulcerosa

A terápiás rezsimben az Eksunbi első dózisa intravénásan kerül beadásra. Az alkalmazandó intravénás adagolási rendet lásd az Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

Az Eksunbi 90 mg első subcutan adása az intravénás dózis után, a 8. héten kell megtörténjen. Ezt követően 12 hetenkénti adagolás javasolt.

Azok a betegek, akik nem mutattak adekvát válaszreakciót az első subcutan dózist követő 8. héten, ebben az időpontban kaphatnak egy második subcutan dózist (lásd 5.1 pont).

Azoknál a betegeknél, akiknél a 12 hetenkénti adagolás mellett megszűnik a válaszreakció, hasznos lehet az adagolási gyakoriság 8 hetenkéntire történő növelése (lásd 5.1 pont, 5.2 pont).

A betegek ezt követően a klinikai megítélésnek megfelelően – 8 hetenként vagy 12 hetenként kaphatják a dózist (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyása mérlegelendő azoknál a betegeknél, akik 16 héttel az intravénás indukciós dózis után, vagy a 8 hetenkénti fenntartó adagolásra történő átállítás után 16 héttel nem mutatnak a kedvező terápiás hatásra utaló bizonyítékot.

Az Eksunbi-kezelés alatt az immunmodulátorok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak az Eksunbi-kezelésre, a kortikoszteroidok dózisa csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

Ha Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában a kezelés megszakításra kerül, a kezelés 8 hetenkénti subcutan adagolással történő újrekezdése biztonságos és hatásos.

Idősek (≥ 65 év)

Időseknél nem szükséges a dózis módosítása (lásd 4.4 pont).

Vese- és májkárosodás

Az usztekíniumabot ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

A Crohn-betegség és colitis ulcerosa kezelésére alkalmazott usztekíniumab biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Eksunbi 45 mg és 90 mg előretöltött fecskendők kizárólag subcutan injekcióként adhatók. Ha lehetséges, az injekció beadásának helyeként a bőr psoriasisos területeit kerülni kell.

Amennyiben az orvos alkalmasnak találja, a subcutan injekciós technika megfelelő oktatása után a betegek vagy a gondozók is beadhatják az Eksunbi injekciót. Azonban az orvosnak a betegek megfelelő követéséről gondoskodni kell. A betegeket vagy a gondozóikat meg kell tanítani arra, hogy a betegtájékoztató utasításainak megfelelően az Eksunbi felírt mennyiségét injektálják be maguknak. Az alkalmazásra vonatkozó részletes utasítások a betegtájékoztatóban találhatók.

Az elkészítésre vonatkozó további utasításokat és a kezeléssel kapcsolatos különleges óvintézkedéseket lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Klinikailag jelentős, aktív fertőzés (pl. aktív tuberculosis; lásd 4.4 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Fertőzések

Az usztekíniumab potenciálisan növelheti a fertőzések kockázatát és reaktiválhat látens fertőzéseket. Klinikai vizsgálatok és egy, a forgalombahozatalt követően psoriasisos betegekkel végzett obszervációs vizsgálat során, az usztekíniumabot kapó betegeknél súlyos bakteriális-, gombás- és vírusfertőzéseket figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Az usztekíniumabbal kezelt betegeknél opportunist fertőzésekről, köztük a tuberculosis reaktiválódásáról, egyéb opportunist bakteriális fertőzésekről (például atípusos mycobacterialis fertőzésről, a listeria okozta meningitisről, a legionella-pneumoniáról és nocardiosisról), opportunist gombás fertőzésekről, opportunist vírusfertőzésekről (például herpes simplex 2-encephalitisről) és parazita fertőzésekről (például az ocularis toxoplasmosisról) számoltak be.

Óvatosság szükséges, ha az usztekíniumab használatát olyan betegek esetén mérlegelik, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy akiknek anamnézisében visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.3 pont).

Az usztekíniumab-kezelés megkezdése előtt a betegeket ki kell vizsgálni, hogy van-e tuberculosis fertőzésük. Az usztekíniumabot nem szabad aktív tuberculosisos betegeknek adni (lásd 4.3 pont). Az usztekíniumab alkalmazása előtt meg kell kezdeni a látens tuberculosis-fertőzés kezelését. Az usztekíniumab-kezelés előtt a tuberculosis elleni terápia ugyancsak megfontolandó olyan betegeknél, akiknek anamnézisében a látens vagy aktív tuberculosis megfelelő kezelése nem igazolható. Az usztekíniumabot kapó betegeket – a kezelés alatt és után – szoros megfigyelés alatt kell tartani az aktív tuberculosis okozta jelek és tünetek esetleges megjelenése miatt.

A betegeket meg kell tanítani arra, hogy forduljanak orvoshoz, ha fertőzésre utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek. Amennyiben egy betegnél súlyos fertőzés alakul ki, a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani, és az usztekinumabot a fertőzés megszűnéséig nem szabad adni.

Rosszindulatú daganatok

Az immunszuppresszánsok, mint az usztekinumab is potenciálisan növelik a rosszindulatú daganat kockázatát. Néhány betegnél, akik klinikai vizsgálatok és egy, a forgalombahozatalt követően psoriasisos betegekkel végzett obszervációs vizsgálat során usztekinumabot kaptak, bőrt és nem bőrt érintő rosszindulatú daganatok alakultak ki (lásd 4.8 pont). A malignitások kockázata magasabb lehet azoknál a psoriasisos betegeknek, akiket a betegségük lefolyása alatt más biológiai gyógyszerekkel kezeltek.

Nem végeztek vizsgálatokat olyan betegekkel, akiknek anamnézisében rosszindulatú daganat szerepelt, illetve nem folytatták a vizsgálatot olyan betegekkel, akiknél az usztekinumab-kezelés során rosszindulatú daganat alakult ki. Így ezeknél a betegeknek óvatosság szükséges az usztekinumab használatának mérlegelésekor.

Minden betegnél monitorozni kell a bőrrák megjelenését, különös tekintettel azokra, akik 60 évnél idősebbek, akiknek az anamnézisében hosszú távú immunszuppresszív terápia vagy PUVA-kezelés szerepel (lásd 4.8 pont).

Szisztémás és légzőrendszeri túlérzékenységi reakciók

Szisztémás

A forgalomba hozatalt követő alkalmazás során súlyos túlérzékenységi reakciókról számoltak be, egyes esetekben néhány nappal a kezelés után. Anaphylaxia és angiooedema alakult ki. Ha anafilaxiás vagy más, súlyos túlérzékenységi reakció jelentkezik, megfelelő kezelést kell kezdeni és az usztekinumab alkalmazását abba kell hagyni (lásd 4.8 pont).

Légzőrendszeri

Allergiás alveolitis, eosinophil pneumonia és nem fertőzőes eredetű, organizáló pneumonia eseteiről számoltak be az usztekinumab engedélyezését követően végzett alkalmazás során. A klinikai megjelenés köhögés, dyspnoe és interstitialis infiltrátumok voltak, 1–3 dózist követően. A súlyos kimenetelű esetek között légzési elégtelenség és elhúzódó hospitalizáció volt. Javulásról számoltak be az usztekinumab-kezelés megszakítását, és néhány esetben kortikoszteroid alkalmazást követően is. Ha a fertőzés ki van zárva, és a diagnózis igazolt, az usztekinumabot abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell alkalmazni (lásd 4.8 pont).

Cardiovascularis események

Egy, a forgalombahozatalt követően végzett obszervációs vizsgálat során, az usztekinumabbal kezelt psoriasisos betegeknek cardiovascularis eseményeket, köztük myocardialis infarctust és cerebrovascularis történetet figyeltek meg. Az usztekinumab-kezelés alatt a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőit rendszeresen értékelni kell.

Védőoltások

Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltások (mint pl. Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) usztekinumabbal egyidejűleg nem adhatók. Nem végeztek specifikus vizsgálatokat olyan betegek körében, akik nemrégiben élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó oltást kaptak. Usztekinumabot kapó betegek esetén nem állnak rendelkezésre adatok a fertőzések élő kórokozót tartalmazó vakcinákkal való szekunder transzmisszióját illetően. Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltás adása előtt az usztekinumab-kezelést az utolsó dózist követően legalább 15 hétre fel kell függeszteni, és leghamarabb 2 héttel a védőoltás beadása után lehet folytatni. A felíróknak tanulmányozniuk kell az adott védőoltás alkalmazási előírásában az oltás beadása utáni, immunszuppresszív gyógyszerek egyidejű alkalmazására vonatkozó kiegészítő információt és ajánlást.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanra nem válik (lásd 4.5 és 4.6 pont). Ha az

élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanra vált.

Usztekinumabot kapó betegek egyidejűleg kaphatnak inaktivált vagy előlt kórokozókat tartalmazó védőoltásokat.

A hosszú távú usztekinumab-kezelés nem nyomja el a pneumococcus poliszacharid vagy tetanusz vakcinákra adott humorális immunválaszt (lásd 5.1 pont).

Egyidejű immunszuppresszív terápia

Psoriasisvizsgálatokban az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát immunszuppresszánsokkal kombinációban – beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát – nem értékelték. Arthritis psoriatica vizsgálatokban nem tűnt úgy, hogy a MTX egyidejű alkalmazása befolyásolná az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát. A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunszuppresszánsok vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az usztekinumab biztonságosságát vagy hatásosságát. Óvatosság szükséges más immunszuppresszánsok és az usztekinumab egyidejű használatának mérlegelésekor vagy egy másik immunszuppresszív biológiai gyógyszerrel való átállítás során (lásd 4.5 pont).

Immunterápia

Az usztekinumabot nem értékelték olyan betegeknél, akik allergia elleni immunterápiát kaptak. Nem ismert, hogy az usztekinumab befolyásolhatja-e az allergia elleni immunterápiát.

Súlyos bőrjelenségek

Psoriasisban szenvedő betegeknél usztekinumab kezelést követően exfoliatív dermatitist jelentettek (lásd 4.8 pont). Plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél erythroderma psoriatica fejlődhet ki, a tünetek klinikailag megkülönböztethetetlenek lehetnek az exfoliatív dermatitistől, a betegséggel együtt járó állapottól. A beteg psoriasisának ellenőrzésekor a kezelőorvosnak figyelnie kell az erythroderma psoriatica vagy az exfoliatív dermatitis tüneteit. Ezeknek a tüneteknek a megjelenésekor megfelelő kezelést kell alkalmazni. Amennyiben gyógyszer okozta reakciót feltételeznek, az usztekinumab-kezelést abba kell hagyni.

Lupusszal társuló elváltozások

Lupusszal társuló elváltozások eseteiről számoltak be az usztekinumabbal kezelt betegeknél, beleértve a cutan lupus erythematosust és a lupus-szerű szindrómát is. Ha bőrléziók jelentkeznek, különösen a bőr napfénynek kitett területein, vagy arthralgia kíséri, a betegnek azonnal orvosi segítséget kell kérnie. Ha a lupusszal társuló elváltozások diagnózisát megerősítik, az usztekinumab alkalmazását abba kell hagyni, és megfelelő kezelést kell kezdeni.

Különleges betegcsoportok

Idősek

A klinikai vizsgálatokban az engedélyezett indikációkban usztekinumabot kapó 65 éves és idősebb betegeknél a fiatalabb betegekhez képest nem tapasztaltak számottevő különbséget a hatásosságban vagy biztonságosságban, mindazonáltal a 65 éves és idősebb betegek száma nem elégséges annak megállapításához, hogy ők másképpen reagálnának mint a fiatalabb betegek. Mivel idős populációban a fertőzések előfordulási gyakorisága általában magasabb, idősek kezelésekor óvatosan kell használni.

Poliszorbát 80

Az usztekinumab 0,04 mg (90 mg/1,0 ml) vagy 0,02 mg (45 mg/0,5 ml) poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz adagolási egységenként, ami megfelel 0,04 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható az usztekinumabbal egyidejűleg.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban, vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanra nem válik (lásd 4.4 és 4.6 pont). Ha az élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanra vált.

A III. fázisú vizsgálatok populációs farmakokinetikai analíziseinek során vizsgálták a psoriasisos betegeknél egyidejűleg leggyakrabban használt gyógyszereknek (beleértve a paracetamolt, ibuprofent, acetilszalicilsavat, metformint, atorvasztatint, levotiroxint) az usztekinumab farmakokinetikájára gyakorolt hatását. Ezen egyidejűleg adott gyógyszerekkel való interakcióra nem utalt semmi. Ezen analízis alapjául az szolgált, hogy legalább 100 beteget (a vizsgált populáció > 5%-a) kezeltek egyidejűleg ezekkel a gyógyszerekkel a vizsgálat időtartamának legalább 90%-ában. Az arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott MTX, NSAID-ok, 6-merkaptopurin, azatioprin és orális kortikoszteroidok vagy az arthritis psoriaticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az anti-TNF α hatóanyagok korábbi expozíciója vagy biológiai gyógyszerek (azaz anti-TNF α szerek és/vagy vedolizumab) korábbi alkalmazása a colitis ulcerosában szenvedő betegeknél nem volt hatással az usztekinumab farmakokinetikájára.

Egy *in vitro* vizsgálat és egy aktív Crohn-betegségben szenvedő vizsgálati alanyokon végzett I. fázisú vizsgálat eredményei alapján a dózis módosítására nincs szükség olyan betegeknél, akik egyidejűleg CYP450-szubsztrátokat kapnak (lásd 5.2 pont).

Psoriasis-vizsgálatokban az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát más immunszuppresszánsokkal kombinációban – beleértve a biológiai hatóanyagokat vagy a fototerápiát – nem értékelték. Arthritis psoriatica vizsgálatokban a MTX egyidejű alkalmazása nem mutatta, hogy befolyásolná az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát. A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett vizsgálatokban úgy tűnt, hogy az immunszuppresszánsok vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az usztekinumab biztonságosságát vagy hatásosságát (lásd 4.4 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és a kezelést követően még legalább 15 hétig.

Terhesség

Az usztekinumab-expozíciót követően, ismert kimenetelű terhességekből származó, mérsékelt számú, prospektívan gyűjtött adat, beleértve azt a több mint 450 terhességet, amelyben az expozíció az első trimeszterben történt, nem utal súlyos veleszületett fejlődési rendellenességek fokozott kockázatára újszülöttekben.

Az állatokkal végzett kísérletek nem utalnak a terhességet, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont).

A rendelkezésre álló klinikai tapasztalat azonban korlátozott. Az usztekinumab alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő terhesség alatt.

Az usztekinumab átjut a placentán, és kimutatták olyan csecsemők szérumában, akik terhességük alatt usztekinumabbal kezelt nőbetegektől születtek. Ennek klinikai hatása nem ismert, ugyanakkor a fertőzés kockázata az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknél a születés után magasabb lehet.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő tizenkét hónapban vagy amíg a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje kimutathatatlanra nem válik (lásd 4.4 és 4.5 pont). Ha az élő kórokozót tartalmazó védőoltásnak egyértelműen kedvező klinikai hatása van az adott csecsemőnél, akkor annak korábbi időpontban történő beadása mérlegelhető, ha a csecsemőnél az usztekinumab szérumszintje már kimutathatatlanra vált.

Szoptatás

A publikált szakirodalomból származó, korlátozott mennyiségű adat arra utal, hogy az usztekinumab nagyon kis mennyiségben kiválasztódik az emberi anyatejbe. Nem ismert, hogy az usztekinumab a lenyelést követően szisztémásan felszívódik-e. Tekintettel az usztekinumab anyatejjel táplált csecsemőkre gyakorolt mellékhatásainak kockázatára, dönteni kell a szoptatás kezelés alatti és a kezelést követő 15 hétre történő leállításáról vagy az usztekinumab-terápia megszakításáról, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve az usztekinumab-kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Az usztekinumab humán fertilitásra gyakorolt hatását nem vizsgálták (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az usztekinumab nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az usztekinumabbal felnőttkori psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos részeiben a leggyakoribb mellékhatás (> 5%) a nasopharyngitis és fejfájás volt. A legtöbbet enyhének tekintették, és nem tette szükségessé a vizsgálati kezelés megszakítását. Az usztekinumabban kapcsolatban jelentett, legsúlyosabb mellékhatás a súlyos túlérzékenységi reakciók voltak, beleértve az anaphylaxiát is (lásd 4.4 pont). Az általános biztonságossági profil a psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknél hasonló volt.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alább ismertetett biztonságossági adatok 6710 (4135 psoriasisban és/vagy arthritis psoriaticában, 1749 Crohn-betegségben és 826 colitis ulcerosában szenvedő) beteg bevonásával végzett I., II. fázisú és III. fázisú vizsgálat felnőtt betegeinek usztekinumab-expozícióját tükrözik. Ebbe beletartoznak a psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegek bevonásával végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos periódusaiban történt legalább 6 hónapos (4577 beteg) és a legalább 1 éves (3648 beteg) usztekinumab-expozíciók is. 2194, psoriasisban, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő beteg esetében az expozíció legalább 4 év volt, míg 1148, psoriasisban vagy Crohn-betegségben szenvedő beteg esetében az expozíció legalább 5 év volt.

A felnőttkori psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatokból származó, illetve a forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatok alapján jelentett mellékhatásokat a 2. táblázat sorolja fel. A mellékhatások szervrendszerenként és gyakoriság szerint vannak csoportosítva a következő megállapodás szerint: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

2. táblázat A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság: mellékhatás
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Gyakori: felső légúti fertőzés, nasopharyngitis, sinusitis Nem gyakori: cellulitis, fogak fertőzései, herpes zoster, alsó légúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés, vulvovaginalis mycoticus infekció
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Nem gyakori: túlérzékenységi reakciók (beleértve a bőrkütiést, urticariát) Ritka: súlyos túlérzékenységi reakciók (beleértve az anaphylaxiát és angiooedemát)
Pszichiátriai kórképek	Nem gyakori: depresszió
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: szédülés, fejfájás Nem gyakori: facialis paresis
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori: oropharyngealis fájdalom Nem gyakori: orrdugulás Ritka: allergiás alveolitis, eosinophil pneumonia Nagyon ritka: organizáló pneumonia*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: hasmenés, hányinger, hányás
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Gyakori: viszketés Nem gyakori: psoriasis pustulosa, bőrhámlás, acne Ritka: exfoliatív dermatitis, hypersensitiv vasculitis Nagyon ritka: bullosus pemphigoid, cutan lupus erythematosus
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: hátfájdalom, myalgia, arthralgia Nagyon ritka: lupus-szerű szindróma
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori: fáradtság, az injekció helyén fellépő erythema, fájdalom az injekció helyén Nem gyakori: az injekció helyén fellépő reakciók (beleértve a vérzést, véraláfutást, indurációt duzzanatot és viszketést), gyengeség

* Lásd 4.4 pont, Szisztémás és légzőrendszeri túlérzékenységi reakciók.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

Psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegek placebokontrollos vizsgálataiban a fertőzés vagy súlyos fertőzés aránya hasonló volt az usztekinumabbal, illetve a placebóval kezelt betegek körében. Ezeknek a klinikai vizsgálatoknak a placebokontrollos szakaszában a fertőzés aránya 1,36 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegekénél, illetve 1,34 a placebóval kezelt betegekénél. Súlyos fertőzések 0,03 utánkövetési betegévenkénti gyakorisági aránnyal fordultak elő az usztekinumabbal kezelt betegekénél (30 súlyos fertőzés 930 utánkövetési betegévenként) illetve 0,03 gyakorisággal a placebóval kezelt betegekénél (15 súlyos fertőzés 434 utánkövetési betegévenként) (lásd 4.4 pont).

A psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollós és nem kontrollós időszakában, melyek 15 227 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisban járó betegségben végzett vizsgálatok esetében, 0,6 év a Crohn-betegségben végzett vizsgálatok és 2,3 év a colitis ulcerosában végzett vizsgálatok esetében. A fertőzés aránya

0,85 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknel és a súlyos fertőzések – beleértve a pneumóniát, anális abscessust, cellulitist, diverticulitist, gastroenteritist és vírusfertőzéseket – aránya 0,02 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknel (289 súlyos fertőzés 15 227 utánkövetési betegévenként).

Klinikai vizsgálatokban az egyidejűleg izoniaziddal kezelt, látens tuberculosisban szenvedő betegeknel nem alakult ki tuberculosis.

Roszzindulatú daganatok

A psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok placebokontrollos szakaszában a rosszzindulatú daganatok, kivéve a nem melanoma bőrrákot, incidenciája 0,11/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknel (1 beteg 929 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegekkel vonatkozó 0,23-os értékkel (1 beteg 434 utánkövetési betegévenként). A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,43/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknel (4 beteg 929 utánkövetési betegévenként) szemben a placebóval kezelt betegekkel vonatkozó 0,46-os értékkel (2 beteg 433 utánkövetési betegévenként).

A psoriasisban, és arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos időszakában, melyek 15 205 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisban járó betegségben végzett vizsgálatok esetében, 0,6 év a Crohn-betegségben végzett vizsgálatok, és 2,3 év a colitis ulcerosában végzett vizsgálatok esetében. 15 205 utánkövetési betegév alatt a nem melanoma bőrrákot kivéve, 76 beteg esetében rosszzindulatú megbetegedéseket jelentettek (az incidencia értéke 0,50/100 utánkövetési betegév az usztekinumabbal kezelt betegeknel). Az usztekinumabbal kezelt betegek esetén jelentett rosszzindulatú megbetegedések incidenciája összevethető volt az átlag populációban várt értékkel (standardizált incidencia arány = 0,94 [95%-os konfidenciaintervallum: 0,73; 1,18] életkorra, nemre és rasszra korrigálva). A leggyakrabban megfigyelt rosszzindulatú megbetegedések, kivéve a nem melanoma bőrrákot, a prosztatarák, a melanoma, a colorectalis carcinoma és az emlőcarcinoma volt. A nem melanoma bőrrák incidenciája 0,46/100 utánkövetési betegév volt az usztekinumabbal kezelt betegeknel (69 beteg 15 165 utánkövetési betegévből). A bazális sejtes vs. a pikkelysejtes bőrrákban szenvedő betegek aránya (3:1) összevethető az átlagos populációban várt aránnyal (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Az usztekinumab psoriasis és arthritis psoriatica klinikai vizsgálatának kontrollos és nem kontrollos időszakai alatt kiütést és csalánkiütést figyeltek meg, mindkettőt a betegek < 1%-ánál (lásd 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

6 éves és idősebb, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekek és serdülők

Az usztekinumab biztonságosságát két III. fázisú vizsgálatban vizsgálták, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknel és serdülőknél. Az első vizsgálatot 110, 12 és betöltött 18 életév közötti korú, legfeljebb 60 hétig kezelt beteggel végezték, és a második vizsgálatot 44, 6 és betöltött 12 életév közötti korú, legfeljebb 56 hétig kezelt beteggel végezték. Általánosságban az ebben a két, akár 1 éves biztonságossági adatokkal rendelkező vizsgálatban jelentett nemkívánatos események hasonlóak voltak a plakkos psoriasisban szenvedő felnőttekkel végzett korábbi vizsgálatokban észleltékhez.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Klinikai vizsgálatokban legfeljebb 6 mg/ttkg-os, egyszeri dózisokat dózislimitáló toxicitás nélkül alkalmaztak intravénásan. Túladagolás esetén a beteget – a mellékhatások okozta bármilyen jel vagy tünet kialakulása miatt – ajánlott megfigyelni és adott esetben azonnali, megfelelő tüneti kezelésben részesíteni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: immunszuppresszánsok, interleukin-gátlók, ATC kód: L04AC05

Az Eksunbi egy biohasonló gyógyszer. Részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) érhető el.

Hatásmechanizmus

Az usztekinumab egy teljesen humán IgG1 κ monoklonális antitest, mely specificitással kötődik az interleukin (IL)-12 és IL-23 humán citokinek közös p40 fehérje-alegységéhez. Az usztekinumab gátolja a humán IL-12 és IL-23 bioaktivitását, megakadályozva a p40 kötődését az immunsejtek felületén expresszáldott IL-12R β 1 receptorfehérjéhez. Az usztekinumab nem képes kötődni az IL-12-höz vagy IL-23-hoz, ha az már kötődött az IL-12R β 1 sejtfelszíni receptorokhoz. Így nem valószínű, hogy az usztekinumab hozzájárul az IL-12-t tartalmazó sejtek és/vagy IL-23-receptorok komplement-vagy antitest-mediált citotoxicitásához. Az IL-12 és IL-23 heterodimer citokineket az aktivált antigén prezentáló sejtek, mint pl. a makrofágok és a dendritikus sejtek, választják ki, és mindkét citokin részt vesz immunfunkciókban. Az IL-12 serkenti a natural killer (NK) sejteket, és ösztönzi a CD4⁺T-sejtek T helper 1 (th1) fenotípusú való differenciálódását, az IL-23 a T helper 17-(Th17) útvonalat indukálja. Mindazonáltal az IL-12 és IL-23 rendellenes szabályozása immun mediált betegségekkel társul, mint például a psoriasis, az arthritis psoriatica, a Crohn-betegség és a colitis ulcerosa.

Az IL-12 és IL-23 közös p40 alegységéhez kötődve az usztekinumab psoriasisban, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában a Th1- és Th17-citokinútvonalak megszakításán keresztül kifejtheti klinikai hatásait, melyek központi helyet foglalnak el ezen betegségek patológiájában.

A Crohn-betegségben szenvedő betegeknél az usztekinumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a C-reaktív protein (CRP) és a faecalis calprotectin indukciós fázis alatti csökkenését eredményezte, ami aztán a fenntartó fázis alatt is fennmaradt. A CRP-t a vizsgálat kiterjesztése során értékelték, és a fenntartó fázis során megfigyelt csökkenések általában a 252. hétig fennmaradtak.

A colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekinumab-kezelés a gyulladásos markerek, köztük a CRP és a faecalis calprotectin indukciós fázis alatti csökkenését eredményezte, ami aztán a fenntartó fázis és a vizsgálat 200. hétig történő kiterjesztése alatt is fennmaradt.

Immunizálás

A Psoriasis Vizsgálat 2 (PHOENIX 2) hosszú távú kiterjesztése alatt, az usztekinumabbal legalább 3,5 évig kezelt felnőtt betegek a nem szisztémásan kezelt psoriasisos kontrollcsoporttal azonos antitest-választ mutattak mind a pneumococcus polisaccharid, mind a tetanus vakcinákra.

A felnőtt betegek azonos arányában alakult ki protektív pneumococcus- és tetanusz-ellenes antitest-szint, és az antitest-titerek azonosak voltak az usztekinumabbal kezelt és a kontroll betegeknél.

Klinikai hatásosság

Plakkos psoriasis (felnőttek)

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, 1996 betegen értékelték közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő olyan

betegek körében, akiket fototerápiára vagy szisztémás terápiára jelöltek. Továbbá egy randomizált, az értékelő számára vak, aktív kontrollos vizsgálatban összehasonlították az usztekinumabot az etanercepttel olyan, közepes fokú vagy súlyos plakkos psoriasisban szenvedő betegeknél, akik ciklosporinra, MTX-ra vagy PUVA-ra adott reakciója nem volt kielégítő, illetve akik ezeket a gyógyszereket nem tolerálták vagy akiknél azok ellenjavalltak voltak.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálat (PHOENIX 1) 766 beteget értékelt. Ezen betegek 53%-a vagy nem reagált más szisztémás terápiára, vagy nem tolerálta azt, vagy az számára ellenjavallt volt. Az usztekinumab-kezelésre randomizált betegek 45 mg-os vagy 90 mg-os dózist kaptak a 0. és a 4. héten, ezt követően ugyanazt a dózist 12 hetente. A 0. és 4. hétre placebokezelésre randomizált betegeket keresztezve átállították úgy, hogy a 12. és 16. héten, majd ezt követően 12 hetente usztekinumabot kapjanak (45 mg vagy 90 mg). Az eredetileg usztekinumab-kezelésre randomizált betegeket, akik elérték a psoriasis terület és súlyossági index (Psoriasis Area and Severity Index - PASI) szerinti 75-ös választ (legalább 75%-os PASI-javulás a kiindulási állapothoz képest) a 28. és a 40. héten is újrarandomizálták, hogy 12 hetente usztekinumabot vagy placebót kapjanak (azaz a terápia megvonása). A 40. héten placebokezelésre újrarandomizált betegeknek újratekintették az usztekinumabot az eredeti adagolási sémával, amennyiben a 40. heti PASI-javulásuk legalább 50%-os csökkenését tapasztalták. A vizsgálati kezelés első alkalmazásától kezdve minden beteget 76 hétig követtek.

A 2. számú Psoriasis Vizsgálat (PHOENIX 2) 1230 beteget értékelt. Ezen betegek 61%-a vagy nem reagált más szisztémás terápiára, vagy nem tolerálta azt, vagy az számára ellenjavallt volt. Az usztekinumab-kezelésre randomizált betegek 45 mg vagy 90 mg-os dózist kaptak a 0. és a 4. héten, majd egy további dózist a 16. héten. A 0. és 4. hétre placebokezelésre randomizált betegeket keresztezve átállították úgy, hogy a 12. és 16. héten usztekinumabot kapjanak (45 mg vagy 90 mg). A vizsgálati kezelés első alkalmazásától kezdve minden beteget 52 hétig követtek.

A 3. számú Psoriasis Vizsgálat (ACCEPT) 903, olyan közepes fokú vagy súlyos psoriasisos beteget értékelt, akik más szisztémás terápiára nem reagáltak megfelelően, vagy nem tolerálták azt, vagy akiknél az ellenjavallt volt, továbbá összehasonlították az usztekinumab és az etanercept hatásosságát, valamint értékelték az usztekinumab és az etanercept biztonságosságát. A vizsgálat 12-hetes, aktív kontrollos szakaszában a betegeket etanercept-kezelésre (50 mg hetente kétszer), illetve a 0. és 4. héten adott 45 mg vagy 90 mg usztekinumabra randomizálták.

Az 1. és 2. számú Psoriasis Vizsgálatban a betegség jellemzői a vizsgálat megkezdésekor általában minden terápiás csoportban megegyeztek: a medián kiindulási PASI-érték 17-18 közötti, a medián kiindulási testfelület (Body Surface Area - BSA) ≥ 20 és a medián Bőrgyógyászati életminőségi index (Dermatology Life Quality Index - DLQI) 10-12 közötti volt. Hozzávetőlegesen a betegek egyharmadának (az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban) és egynegyedének (a 2. számú Psoriasis Vizsgálatban) volt arthritis psoriaticaja. A 3. számú Psoriasis Vizsgálatban is a betegség hasonló súlyosságát észlelték.

Ezekben a vizsgálatokban az elsődleges végpont azon betegek aránya volt, akik a kiindulási állapottól számítva a 12. héten PASI 75-ös választ érték el (lásd 3. és 4. táblázat).

3. táblázat A klinikai válasz összesítése az 1. és 2. számú Psoriasis Vizsgálatokban (PHOENIX 1, PHOENIX 2)

	12. hét 2 dózis (0. és 4. héten)			28. hét 3 dózis (0., 4. és 16. héten)	
	PBO	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
1. számú Psoriasis Vizsgálat					
Randomizált betegek száma	255	255	256	250	243
PASI 50-es válasz N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75-ös válasz N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90-es válasz N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)

PGA ^b tisztult vagy minimális N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
≤ 100 kg-os betegek száma	166	168	164	164	153
PASI 75-ös válasz N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
> 100 kg-os betegek száma	89	87	92	86	90
PASI 75-ös válasz N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
2. számú Psoriasis Vizsgálat					
Randomizált betegek száma	410	409	411	397	400
PASI 50-es válasz N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75-ös válasz N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90-es válasz N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b tisztult vagy minimális N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
≤ 100 kg-os betegek száma	290	297	289	287	280
PASI 75-ös válasz N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
> 100 kg-os betegek száma	120	112	121	110	119
PASI 75-ös válasz N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 45 mg vagy 90 mg usztekinumabra vonatkozóan, placebóval (PBO) összehasonlítva.

^b PGA = Physician Global Assessment / Az orvos globális értékelése

4. táblázat A 12. heti klinikai válasz összesítése a 3. számú Psoriasis Vizsgálatban (ACCEPT)

	3. számú Psoriasis Vizsgálat		
	Etanercept 24 dózis (50 mg heti kétszer)	Usztekinumab 2 dózis (0. és 4. héten)	
		45 mg	90 mg
Randomizált betegek száma	347	209	347
PASI 50-es válasz N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75-ös válasz N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90-es válasz N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA tisztult vagy minimális N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
≤ 100 kg-os betegek száma	251	151	244
PASI 75-ös válasz N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
> 100 kg-os betegek száma	96	58	103
PASI 75-ös válasz N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a p < 0,001 45 mg vagy 90 mg usztekinumabra vonatkozóan, etanercepttel összehasonlítva.

^b p = 0,012 45 mg usztekinumab esetén, etanercepttel összehasonlítva.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a PASI 75 fenntartása szignifikánsan magasabb volt folyamatos kezelés mellett, mint a terápia megvonása esetén (p < 0,001). Hasonló eredményeket észleltek minden usztekinumab dózis esetén. Az első évben (52. hét) a fenntartó kezelésre újrandomizált betegek 89%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra (a terápia megvonására) újrandomizált betegek 63%-ával (p < 0,001) szemben. A 18. hónapban (76. hét) a fenntartó kezelésre újrandomizált betegek 84%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra (a terápia megvonására) újrandomizált betegek 19%-ával szemben. A harmadik évben (148. hét) a fenntartó kezelésre újra randomizált betegek 82%-a adott PASI 75-választ. Az ötödik évben (244. hét) a fenntartó kezelésre újra randomizált betegek 80%-a adott PASI 75-választ.

A placebóra újrandomizált és a PASI-javulás ≥ 50%-os csökkenése után az eredeti usztekinumab kezelési sémát újra kezdő betegek 85%-a érte el a 75-ös PASI választ a terápia újakezdését követő 12 héten belül.

Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a 2. és a 12. héten az usztekinumabbal kezelt minden csoportban a DLQI kiindulási állapothoz viszonyított, szignifikánsan nagyobb javulását mutatták ki placebóval

szemben. A javulás 28 héten át fennmaradt. Hasonlóan, szignifikáns javulást észleltek a 2. számú Psoriasis Vizsgálatban a 4. és 12. héten, ami 24 héten át fennmaradt. Az 1. számú Psoriasis Vizsgálatban a placebóval összehasonlítva minden usztekinumabbal kezelt csoportban szintén szignifikáns volt a javulás a köröm psoriasisban (Nail Psoriasis Severity Index - köröm psoriasis súlyossági index), az SF-36 fizikális és mentális komponensek összesítő értékeiben és a viszketés vizuális analóg skálában (Visual Analogue Scale - VAS). A 2. számú Psoriasis Vizsgálatban a placebóval összehasonlítva minden usztekinumabbal kezelt csoportban szintén szignifikáns volt a javulás a Kórházi szorongás és depresszió skálában (Hospital Anxiety and Depression Scale - HADS) és a munkaképesség korlátozottságra vonatkozó kérdőívben (Work Limitations Questionnaire - WLQ).

Arthritis psoriatica (PsA) (felnőttek)

Az usztekinumabról kimutatták, hogy javítja az aktív PsA-ban szenvedő felnőtt betegeknek a betegség okozta jeleket és tüneteket, a fizikális funkciókat és egészséggel kapcsolatos életminőségét és csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressziójának sebességét.

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban, 927, nem szteroid gyulladáscsökkentő (NSAID) vagy betegséget befolyásoló rheuma ellenes (DMARD) terápia ellenére aktív PsA-ban (≥ 5 duzzadt ízület és ≥ 5 fájó ízület) szenvedő betegen értékelték.

Ezekben a vizsgálatokban a betegeknek legalább 6 hónapos PsA diagnózisuk volt. A PsA minden altípusában szenvedő beteg bevonásra került, beleértve a bizonyított rheumatoid csomók nélküli polyarticularis arthritist (39%), perifériás arthritisszel járó spondylitist (28%), aszimmetrikus perifériás arthritist (21%), disztális interphalangeális érintettséget (12%) és arthritis mutilans (0,5%). Mindkét vizsgálatban a betegek több mint 70%-ának ill. 40%-ának volt enthesitise, illetve dactylitise a kiindulási állapotban. A betegeket a 0. és 4. héten majd ezt követően minden 12. héten (12 hetente) adagolt, subcutan usztekinumab 45 mg, 90 mg vagy placebo kezelésre randomizálták. A betegek kb. 50%-a folytatta stabil dózisban (≤ 25 mg/hét) a MTX-öt.

Az 1-es számú PsA vizsgálatban (PSUMMIT I) és a 2-es számú PsA vizsgálatban (PSUMMIT II) a betegek 80%-át, illetve 86%-át kezelték előzőleg DMARD szerekkel. Az 1-es számú vizsgálatban az anti tumor nekrozis faktor (TNF) α hatóanyaggal történő korábbi kezelés nem volt megengedett. A 2-es számú vizsgálatban a betegek többségét (58%; n = 180) kezelték korábban egy vagy több anti-TNF α hatóanyaggal, ezen betegek több mint 70%-ánál a hatásosság hiánya vagy bármely időpontban fellépő intolerancia miatt abbahagyták az anti-TNF α kezelést.

Jelek és tünetek

Az usztekinumabbal való kezelés a placebóhoz képest a 24. héten a betegségaktivitás mérőszámainak szignifikáns javulását eredményezte. Az elsődleges végpont az Amerikai Rheumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology; ACR) kritériumai szerint ACR 20 választ elért betegek százaléka volt a 24. héten. A főbb hatásossági eredményeket az alábbi, 5. táblázat mutatja be.

5. táblázat Az 1-es számú arthritis psoriatica vizsgálatban (PSUMMIT I) és a 2-es számú vizsgálatban (PSUMMIT II) klinikai választ elért betegek száma a 24. héten.

	1-es számú arthritis psoriatica vizsgálat			2-es számú arthritis psoriatica vizsgálat		
	PBO	45 mg	90 mg	PBO	45 mg	90 mg
Randomizált betegek száma	206	205	204	104	103	105
ACR 20 válasz, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 válasz, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 válasz, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
$\geq 3\%$ BSA ^d -val rendelkező betegek száma	146	145	149	80	80	81

PASI 75 válasz, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 válasz, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Összevont PASI 75 és ACR 20 válasz, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
≤ 100 kg testtömegű betegek száma	154	153	154	74	74	73
ACR 20 válasz, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
≥ 3% BSA^d-val rendelkező betegek száma	105	105	111	54	58	57
PASI 75 válasz, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
> 100 kg testtömegű betegek száma	52	52	50	30	29	31
ACR 20 válasz, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
≥ 3% BSA^d-val rendelkező betegek száma	41	40	38	26	22	24
PASI 75 válasz, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = NS

^d ≥ 3% BSA psoriasis bőrérzékenységgel rendelkező betegek száma a kiindulási állapotban

Az ACR 20, 50 és 70 válaszok tovább javultak vagy fennmaradtak az 52. hétig (1-es és 2-es PsA Vizsgálat) és a 100. hétig (1-es PsA Vizsgálat). Az 1-es PsA Vizsgálatban a 100. héten elért ACR 20 válasz 57% volt a 45 mg, és 64% volt a 90 mg esetén. A 2-es számú PsA Vizsgálatban az 52. héten elért ACR 20 válasz 47% volt a 45 mg, és 48% volt a 90 mg esetén.

Egy módosított PsA válaszkritériumra (PsARC) adott választ elérő betegek aránya ugyancsak magasabb volt a 24. héten az usztekinumab csoportokban, mint a placebo esetén. A PsARC válaszok az 52. és 100. hétig fennmaradtak. Az elsődlegesen perifériás arthritisszel járó spondylitisben szenvedő, usztekinumabbal kezelt betegek nagyobb aránya mutatott 50%-os és 70%-os javulást a 24. héten a Bath-féle spondylitis ankylopoetica betegség aktivitási index (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI) értékében, a placebóval összehasonlítva.

Az usztekinumabbal kezelt csoportokban megfigyelt válaszok hasonlóak voltak az egyidejűleg MTX-ot kapó és nem kapó betegek esetében, és az 52. és 100. hétig fennmaradtak. A korábban anti-TNFα hatóanyagokkal kezelt, usztekinumabot kapó betegek nagyobb mértékű választ értek el a 24. héten, mint a placebót kapók (az ACR 20 válasz a 24. héten 45 mg és 90 mg esetében 37% és 34% volt a placebóval összehasonlítva 15%; p < 0,05), és a válaszok az 52. hétig fennmaradtak.

Az 1-es számú PsA Vizsgálatban a kiinduláskor enthesitisben és/vagy dactylitisben szenvedő betegeknél a placebóhoz képest szignifikáns javulás volt megfigyelhető a 24. héten az enthesitis és dactylitis értékeiben az usztekinumab csoportokban. A 2-es számú PsA Vizsgálatban az enthesitis értékeiben szignifikáns javulás, a dactylitis értékében pedig számszerű javulás (statisztikailag nem szignifikáns) volt megfigyelhető a 24. héten az usztekinumab 90 mg csoportban, a placebóval összehasonlítva. Az enthesitis érték és a dactylitis érték javulásai az 52. és 100. hétig fennmaradtak.

Radiológiai válasz

A mindkét kezét és lábat érintő szerkezeti károsodás a kéz distalis interphalangealis ízületeinek hozzáadásával, a PsA-ra módosított van der Heijde-Sharp (vdH-S pontszám) összpontszámában mért változásban volt kifejezve, a kiindulási állapothoz hasonlítva. Az 1-es és 2-es számú PsA Vizsgálatban szereplő 927 beteg adatainak egyesítésével egy előre meghatározott integrált elemzést végeztek. Az usztekinumab a szerkezeti károsodás progressziója sebességének placebóhoz viszonyított,

statisztikailag szignifikáns csökkenését mutatta, melyet a módosított vdH-S összpontszámának a kiindulási állapottól a 24. hétig történő változásában mértek (az átlagos $\pm$ SD pontszám $0,97 \pm 3,85$ volt a placebo csoportban, összehasonlítva a $0,40 \pm 2,11$ és $0,39 \pm 2,40$, a 45 mg usztekinumab ($p < 0,05$) és a 90 mg csoportban ($p < 0,001$) mért értékekkel). Ez a hatás az 1-es számú PsA vizsgálat hozadéka. A hatást bizonyítottan tekintik függetlenül az egyidejű MTX alkalmazástól, és az 52. (integrált elemzés) és a 100. hétig (1-es számú PsA vizsgálat) fennmaradt.

Fizikális funkció és egészséggel kapcsolatos életminőség

Az usztekinumabbal kezelt betegek szignifikáns javulást mutattak az egészségi állapotot értékelő funkcióvesztési index (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire; HAQ-DI) által értékelt fizikális működésben a 24. héten. A kiindulási állapothoz viszonyított HAQ-DI pontszám klinikailag jelentős, $\geq 0,3$ pontos javulását elérő betegek aránya ugyancsak szignifikánsan nagyobb volt a 24. héten az usztekinumab csoportokban, mint a placebo mellett. A HAQ-DI pontszámában a kiindulási állapothoz képest mért javulás az 52. és 100. hétig fennmaradt.

A 24. héten jelentősen javultak a DLQI-pontszámok az usztekinumab csoportokban, a placebohoz képest, és az 52. és 100. hétig fennmaradtak. A 2-es számú PsA vizsgálatban a 24. héten a placebohoz képest jelentősen javultak a krónikus betegség kezelése-fáradékonysági skála (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy – Fatigue; FACIT-F) pontszámok az usztekinumab csoportokban. A fáradékonyság klinikailag jelentős javulását (4 pont a FACIT-F-ben) elérő betegek aránya ugyancsak szignifikánsan nagyobb volt az usztekinumab csoportokban, mint a placebo mellett. A FACIT pontszámokban mért javulások az 52. hétig fennmaradtak.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség minden gyermek és serdülő korosztálynál halasztást engedélyez az usztekinumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően juvenilis idiopathiás arthritis esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Gyermekeknél és serdülőknél jelentkező plakkos psoriasis

Kimutatták, hogy az usztekinumab a 6 éves és idősebb, plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél javítja a jeleket és tüneteket, valamint az egészségi állapottal összefüggő életminőséget.

Serdülőkorú betegek (12 és betöltött 18 életév közöttiek)

Az usztekinumab hatásosságát 110, 12 és betöltött 18 életév közötti korú, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekgyógyászati betegnél vizsgálták egy multicentrikus, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebo-kontrollos vizsgálatban (CADMUS). A betegek subcutan injekcióban random módon kaptak vagy placebót ($n = 37$), vagy az usztekinumab javasolt dózisát (lásd 4.2 pont; $n = 36$) vagy az usztekinumab javasolt dózisének felét ($n = 37$) a 0. és a 4. héten, amit 12 hetenkénti adagolás követett. A 12. héten a placebóval kezelt betegek keresztezett elrendezésben usztekinumabot kaptak.

Azok a betegek voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, akiknél a PASI ≥ 12 , a PGA ≥ 3 , valamint a testfelszín legalább 10%-a érintett volt, és akik szisztémás kezelésre vagy fototerápiára vártak. A betegek megközelítőleg 60%-a kapott korábban konvencionális szisztémás kezelést vagy fototerápiát. A betegek megközelítőleg 11%-a kapott korábban biológiai gyógyszereket.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 12. hétre a PGA-pontszám lenullázódott (0) vagy minimális volt (1). A másodlagos végpontok közé tartozott a PASI 75, PASI 90, a gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexében (Children's Dermatology Life Quality Index - CDLQI) a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig bekövetkezett változás, valamint a gyermekgyógyászati betegek életminősége mértékét (Paediatric Quality of Life Inventory - PedsQL) mérő skála összpontszámában a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig bekövetkezett változás. A 12. héten az usztekinumabbal kezelt betegeknek a psoriasis és az egészségi állapottal összefüggő életminőség a placebohoz viszonyítva lényegesen nagyobb mértékű javulást mutatott (6. táblázat).

A hatásosság értékelés érdekében a vizsgált szer első alkalmazása után minden beteget 52 hétig követtek. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a PGA-pontszám lenullázódott (0) vagy minimális

volt (1), valamint a PASI 75-öt elérő betegek aránya a 4. héten végzett, a vizsgálat megkezdése utáni első kontrollvizsgálat időpontjában az usztekinumabbal kezelt csoport és a placebo esetén szétvált, ami a maximumát a 12. héten érte el. A PGA-ban, PASI-ban, CDLQI-ben és PedsQL-ben bekövetkezett javulás az 52. hétig fennmaradt (6. táblázat).

6. táblázat Az elsődleges és a másodlagos végpontok összefoglalása a 12. héten és az 52. héten

Gyermekegyógyászati psoriasis vizsgálat (CADMUS) (12 és betöltött 18 életév közötti korú betegek)			
	12. hét		52. hét
	Placebo	Az usztekinumab javasolt dózisa	Az usztekinumab javasolt dózisa
	N (%)	N (%)	N (%)
Randomizált betegek	37	36	35
PGA			
A PGA lenullázódott (0) vagy minimális (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
A PGA lenullázódott (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 responderok	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 responderok	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 responderok	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
A CDLQI 0 vagy 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
A vizsgálat megkezdésétől bekövetkezett változás Átlag (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a p < 0,001

^b CDLQI: A CDLQI egy olyan bőrgyógyászati eszköz, amellyel mérhető a bőrbetegségnek az egészségi állapottal összefüggő életminőségre gyakorolt hatása a gyermekeknél. A CDLQI 0 vagy 1 azt jelzi, hogy nincs hatással a gyermek életminőségére.

^c p = 0,002

^d PedsQL: A PedsQL skála összpontszám egy olyan általános, az egészségi állapottal összefüggő életminőség mérésére szolgáló eszköz, amit a gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra fejlesztettek ki. A placebocsoport esetén a 12. héten az n = 36.

^e p = 0,028

A 12 hetes, placebokontrollos időszak alatt mind a javasolt dózissal, mind a javasolt dózis felével kezelt csoportban a hatásosság az elsődleges végpont tekintetében hasonló volt (sorrendben 69,4% és 67,6%), bár dózis válasza a magasabb szintű hatásossági kritériumok esetén is volt bizonyíték (pl. PGA lenullázódott (0), PASI 90). A 12. hét után a hatásosság általában nagyobb volt, és jobban fennmaradt a javasolt dózissal kezelt csoportban, mint a javasolt dózis felével kezelt csoportban, amelyben minden egyes 12 hetes adagolási intervallum vége felé gyakrabban észlelték a hatásosság mérsékelt csökkenését. A javasolt dózis és a javasolt dózis felének a biztonságossági profilja hasonló volt.

Gyermekek (6 és betöltött 12 év közötti korúak)

Az usztekinumab hatásosságát 44, 6 és betöltött 12 éves kor közötti, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél vizsgálták egy nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus, III. fázisú vizsgálatban (CADMUS Jr.). A betegeket az usztekinumab subcutan injekcióban adott, javasolt dózissal kezelték (lásd 4.2 pont; n = 44) a 0. és a 4. héten, amit 12 hetenkénti adagolás követett.

Azok a betegek voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, akiknél a PASI ≥ 12 , a PGA ≥ 3 , valamint a testfelszín (BSA) legalább 10%-a érintett volt, és akik szisztémás kezelésre vagy

fototerápiára vártak. A betegek megközelítőleg 43%-a kapott korábban konvencionális szisztémás kezelést vagy fototerápiát. A betegek megközelítőleg 5%-a kapott korábban biológiai gyógyszereket.

Az elsődleges végpont azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 12. hétre a PGA-pontszám lenullázódott (0) vagy minimális volt (1). A másodlagos végpontok közé tartozott a PASI 75, a PASI 90, valamint a gyermekek bőrgyógyászati életminőségi indexében (*Children's Dermatology Life Quality Index* - CDLQI) a vizsgálat megkezdésétől a 12. hétig bekövetkezett változás. A 12. héten az usztekinumabbal kezelt betegeknél a psoriasis és az egészségi állapottal összefüggő életminőség klinikailag jelentős javulást mutatott (7. táblázat).

A hatásosság értékelése érdekében a vizsgált szer első alkalmazása után minden beteget 52 hétig követtek. Azoknak a betegeknek az aránya, akiknél a 12. hétre a PGA-pontszám lenullázódott (0) vagy minimalizálódott (1), 77,3% volt. A hatásosságot (definíciója szerint a PGA 0 vagy 1) már a vizsgálat megkezdése utáni első, a 4. héten végzett kontrollvizsgálatkor megfigyelték, és azoknak a betegeknek az aránya, akik 0 vagy 1 PGA-pontszámot értek el, a 16. hétig emelkedett, és az 52. hétig viszonylag stabil maradt. A PGA-ban, PASI-ban és CDLQI-ben bekövetkezett javulás fennmaradt az 52. hétig (7. táblázat).

7. táblázat Az elsődleges és a másodlagos végpontok összefoglalása a 12. héten és az 52. héten

Gyermekgyógyászati psoriasis vizsgálat (CADMUS Jr.) (6 és betöltött 12 éves kor közöttiek)		
	12. hét	52. hét
	Az usztekinumab javasolt dózisa	Az usztekinumab javasolt dózisa
	N (%)	N (%)
Bevont betegek	44	41
PGA		
A PGA lenullázódott (0) vagy minimális (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
A PGA lenullázódott (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 reszponderek	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 reszponderek	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 reszponderek	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Azok a betegek, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a CDLQI > 1	(N = 39)	(N = 36)
A CDLQI 0 vagy 1	24 (61,5%)	21 (58,3%)

^a CDLQI: A CDLQI egy olyan bőrgyógyászati eszköz, amellyel a bőrbetegség egészségi állapottal összefüggő életminőségre gyakorolt hatása mérhető a gyermekeknél. A CDLQI 0 vagy 1 azt jelzi, hogy nincs hatás a gyermek életminőségére.

Crohn-betegség

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát három randomizált, kettős vak, placebokontrollos multicentrikus vizsgálatban értékelték, közepesen súlyos, súlyos (Crohn-betegség aktivitási index [CDAI] pontszám ≥ 220 és ≤ 450), aktív Crohn-betegségben szenvedő felnőtt betegeknél. A klinikai fejlesztési program két, 8 hetes intravénás indukciós vizsgálatból (UNITI-1 és UNITI-2) állt, amit egy 44 hetes subcutan, randomizált, leállítási-fenntartó adagolású vizsgálat (IM-UNITI) követett, ami összességében egy 52 hetes kezelést jelent.

Az indukciós vizsgálatokban 1409 (UNITI-1, n = 769; UNITI-2 n = 640) beteg vett részt. Mindkét indukciós vizsgálat elsődleges végpontja azoknak a betegeknek az aránya volt, akiknél a 6. héten klinikai válaszreakció (a CDAI pontszám ≥ 100 pontos csökkenésével definiált) alakult ki. A hatásossági adatokat mindkét vizsgálatban 8 héten át gyűjtötték és analizálták. Az orális kortikoszteroidok, immunmodulátorok, aminoszalicilátok és antibiotikumok egyidejű adagolása megengedett volt, és a betegek 75%-a a továbbiakban is kapta ezeknek a gyógyszereknek legalább az

egyikét. A betegeket mindkét vizsgálatban a javasolt, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os, lépcsőzetes dózis (lásd az Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában) vagy a fix dózisú 130 mg usztekinumab vagy a placebo egyszeri, 0. héten történő intravénás adására randomizálták.

A UNITI-1-vizsgálat betegeinél a korábbi TNF α -ellenes kezelés sikertelen volt, vagy intoleránsak voltak rá. A betegek megközelítőleg 48%-ánál volt sikertelen 1 korábbi, anti-TNF α -kezelés, és 52%-ánál volt sikertelen 2 vagy 3 korábbi anti-TNF α kezelés. Ebben a vizsgálatban a betegek 29,1%-a adott inadekvát kezdeti válaszreakciót (primer non-reszponderek), 69,4%-uk reagált, de a válaszreakció megszűnt (szekunder non-reszponderek), és 36,4%-uk volt intoleráns az anti-TNF α -kezelésre.

A UNITI-2-vizsgálat betegeinél legalább egy konvencionális kezelés sikertelen volt, beleértve a kortikoszteroidokat vagy az immunmodulátorokat is, és korábban vagy nem kaptak anti-TNF α -t (68,6%), vagy kaptak már korábban, de az anti-TNF α -kezelés nem volt sikertelen (31,4%).

Mind a UNITI-1-, mind UNITI-2-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a betegek szignifikánsan magasabb aránya adott klinikai válaszreakciót, és volt remisszióban az usztekinumabbal kezelt csoportban (8. táblázat). A klinikai válaszreakció és a remisszió már a 3. héten szignifikáns volt az usztekinumabbal kezelt betegeknél, és a 8. hétig tovább javult. Ezekben az indukciós vizsgálatokban a hatásosság jobb és tartósabb volt a lépcsőzetes adagolású csoportban, mint a 130 mg-os dóziscsoportban, és ezért a lépcsőzetes adagolás a javasolt indukciós dózis.

8. táblázat: A klinikai válaszreakció és remisszió indukciója a UNITI-1- és UNITI-2-vizsgálatban

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Placebo N = 247	Az usztekinumab javasolt dózisa N = 249	Placebo N = 209	Az usztekinumab javasolt dózisa N = 209
Klinikai remisszió, 8. hét	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klinikai válaszreakció (100 pont), 6. hét	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klinikai válaszreakció (100 pont), 8. hét	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 pontos válaszreakció, 3. hét	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70 pontos válaszreakció, 6. hét	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

A klinikai remisszió a definíció szerint a CDAI-pontszám < 150; A klinikai válaszreakció a definíció szerint a CDAI-pontszám legalább 100 pontos csökkenése, vagy a klinikai remisszió állapotában maradás

A 70 pontos válaszreakció definíciója a CDAI-pontszám legalább 70 pontos csökkenése

* Az anti-TNF α sikertelensége

** A konvencionális kezelés sikertelensége

^a p < 0,001

^b p < 0,01

A fenntartó kezeléssel végzett vizsgálatban (IM-UNITI) 388 olyan beteget értékelték, akik 100 pontos klinikai válaszreakciót értek el a 8. héten, a UNITI-1- és UNITI-2-vizsgálatban az usztekinumab indukcióval. A betegeket 44 hétig tartó, 8 hetenkénti 90 mg usztekinumab, 12 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy placebo subcutan fenntartó rezsimre randomizálták (a javasolt fenntartó adagolást lásd 4.2 pont).

A betegek szignifikánsan magasabb arányánál maradt fent a 44. héten a klinikai remisszió és válaszreakció az usztekinumabbal kezelt csoportokban, mint a placebocsoportban (lásd 9. táblázat).

9. táblázat: A klinikai válaszreakció és remisszió fenntartása az IM-UNITI-vizsgálatban (44 hét., 52. hét az indukciós dózis elkezdésétől)

	Placebo*	8 hetenként 90 mg usztekinumab	12 hetenként 90 mg usztekinumab
	N = 131 [†]	N = 128 [†]	N = 129 [†]
Klinikai remisszió	36%	53% ^a	49% ^b
Klinikai válaszreakció	44%	59% ^b	58% ^b
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió	30%	47% ^a	43% ^c
Klinikai remisszió azoknál a betegeknek:			
akik remisszióban voltak a fenntartó kezelés kezdetén	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
akik a CRD3002-vizsgálatból léptek be [‡]	44% (31/70)	63% (45/72)	57% (41/72)
akik korábban nem kaptak anti-TNF α -t	49% (25/51)	65% (34/52)	57% (30/53)
akik a CRD3001-vizsgálatból léptek be [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

A klinikai remisszió a definíció szerint a CDAI-pontszám < 150; A klinikai válaszreakció a definíció szerint a CDAI-pontszám legalább 100 pontos csökkenése, vagy a klinikai remisszió állapotában maradás.

* A placebo csoport olyan betegekből állt, akik válaszreakciót adtak az usztekinumabra, és akiket a fenntartó kezelés kezdetén placebóra randomizáltak.

[†] Azok a betegek, akik 100 pontos klinikai válaszreakciót adtak az usztekinumabra a fenntartó kezelés kezdetén.

[‡] Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de az anti-TNF α -kezelés nem.

[§] Azok a betegek akik refrakterek/intoleránsak az anti-TNF α -ra.

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c számszerűen szignifikáns (p < 0,05)

Az IM-UNITI -vizsgálatban 129 beteg közül 29-nél nem maradt fent az usztekinumabra adott válaszreakció, amikor 12 hetenként kezelték őket, és megengedett volt az usztekinumab dózis 8 hetenkénti adásra történő módosítása. A válaszreakció elvesztését a ≥ 220 pontos CDAI-pontszámmal és a CDAI-pontszámuk a vizsgálat megkezdése óta bekövetkezett, ≥ 100 pontos emelkedésével definiálták. Ezeknél a betegeknek 16 héttel a dózis módosítása után a betegek 41,4%-a ért el klinikai remissziót.

Azok a betegek, akik nem adtak klinikai válaszreakciót az usztekinumab indukcióra a UNITI-1- és UNITI-2 indukciós vizsgálat 8. hetében (476 beteg), beléptek a fenntartó adagolással végzett vizsgálat (IM-UNITI) nem randomizált részébe, és 90 mg usztekinumab subcutan injekciót kaptak abban az időpontban. Nyolc héttel később a betegek 50,5%-a ért el klinikai válaszreakciót, és kapta tovább a 8 hetenkénti fenntartó adagolást. A fenntartó adagolást folytató betegek közül a többségnél fennmaradt a válaszreakció (68,1%), és remissziót ért el a 44. héten (50,2%), olyan arányban, ami hasonló volt azoknak a betegeknek az arányához, akik kezdetben reagáltak az usztekinumab indukcióra.

Az usztekinumab indukcióra reagáló, és a fenntartó adagolású vizsgálat kezdetekor placebo csoportba randomizált 131 beteg közül 51-nél ezt követően megszűnt a válaszreakció, és 8 hetenként 90 mg usztekinumabot kapott subcutan. Azoknak a betegeknek a többségénél, akiknél megszűnt a válaszreakció, és újra kellett kezdeni az usztekinumabot, az az indukciós infúziót követő 24 héten belül megtörtént. Ebből az 51 betegből 70,6% ért el klinikai válaszreakciót, és 39,2% ért el klinikai remissziót 16 héttel az első subcutan usztekinumab dózis beadása után.

Az IM-UNITI-vizsgálatban a vizsgálatot 44 hét alatt befejező betegek alkalmasak voltak arra, hogy a vizsgálat kiterjesztés szakaszában folytassák a kezelést. A vizsgálat kiterjesztés szakaszába belépő és usztekinumab-kezelést kapó 567 beteg között a klinikai remisszió és válaszreakció rendszerint 252 héten keresztül egyaránt fennmaradt azoknál a betegeknek, akiknél sikertelenek voltak a TNF-kezelések, és azoknál a betegeknek is, akiknél sikertelenek voltak a konvencionális kezelések.

Ennek a vizsgálatnak a kiterjesztés szakaszában a Crohn-betegségben szenvedő betegeknek legfeljebb 5 évig tartó kezeléssel nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat.

Endoszkópia

A mucosa endoszkópos képét 252 olyan betegnél értékelték egy alvizsgálatban, aki a vizsgálat megkezdésekor alkalmas volt a betegségaktivitás endoszkópos vizsgálatára. Az elsődleges végpont a vizsgálat megkezdésétől a Crohn-betegség egyszerűsített endoszkópos betegség súlyossági pontszámában (*Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease* – SES-CD) bekövetkezett változás volt, ami egy olyan összetett pontszám, ami 5 ileo-colicus szegmensben értékeli a fekélyek jelenlétét/méretét, a fekélyekkel borított nyálkahártyafelszín arányát, a bármilyen egyéb lézió által érintett nyálkahártyafelszín arányát, és a szűkületek/stricturák meglétét/típusát. A 8. héten egy egyszeri intravénás indukciós dózis után a SES-CD pontszámában bekövetkezett változás nagyobb volt az usztekinumab-csoportban ($n = 155$, átlagos változás = -2,8), mint a placebocsoportban ($n = 97$, átlagos változás = -0,7, $p = 0,012$).

A fistula válaszreakciója

A vizsgálat megkezdésekor váladékozó fistulával bíró betegek egy alcsoportjában (8,8%; $n = 26$), az usztekinumabbal kezelt 15 beteg közül 12-nél (80%) érték el fistula-válaszreakciót 44 hét után (meghatározása szerint az indukciós vizsgálat megkezdésétől a váladékozó fistulák számában bekövetkező, $\geq 50\%$ -os csökkenés), míg a placebót kapó 11 beteg közül csak 5-nél (45,5%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget a gyulladásos bélbetegség kérdőívvel (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* – IBDQ) és az SF-36 kérdőívvel értékelték. A 8. héten az usztekinumabot kapó betegek a placebohoz viszonyítva statisztikailag szignifikánsan nagyobb, és klinikailag jelentős javulást mutattak az IBDQ összpontszám és az SF-36 mentális komponens végpontszám tekintetében mind a UNIFI-1-, mind a UNIFI-2-vizsgálatban, valamint az SF-36 fizikális komponens végpontszám tekintetében a UNIFI-2-vizsgálatban. Ez a javulás 44 héten keresztül általában jobban fennmaradt az usztekinumabbal-kezelt betegeknél az IM-UNIFI-vizsgálatban, mint a placebót kapóknál. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség-javulás rendszerint fennmaradt a 252 hetes kiterjesztett időszak alatt.

Colitis ulcerosa

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát két randomizált, kettős vak, placebokontrollos multicentrikus vizsgálatban értékelték közepesen súlyos vagy súlyos (Mayo-pontszám: 6–12; endoszkópos alpontszám ≥ 2) aktív colitis ulcerosában szenvedő felnőtt betegeknél. A klinikai fejlesztési program egy intravénás indukciós vizsgálatból (UNIFI-I-nek nevezett) állt, ami egy legfeljebb 16 hetes kezelés volt, amit egy 44 hetes subcutan, randomizált, megvonásos fenntartó vizsgálat (UNIFI-M-nek nevezett) követett, ami legalább 52 hetes terápiát jelentett.

Az UNIFI-I és az UNIFI-M esetén bemutatott hatásossági eredmények az endoszkópos vizsgálatok központi értékelésén alapultak.

Az UNIFI-I-ben 961 beteg vett részt. Az indukciós vizsgálat elsődleges végpontja a 8. hétre klinikai remisszióba került betegek aránya volt. A betegeket a javasolt, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os, lépcsőzetes dózis (lásd 1. táblázat, 4.2 pont) vagy a fix dózisu 130 mg usztekinumab vagy a placebo egyszeri, 0. héten történő intravénás adására randomizálták.

Az orális kortikoszteroidok, immunmodulátorok és aminoszalicilátok egyidejű adagolása megengedett volt, és a betegek 90%-a tovább is kapta ezeknek a gyógyszereknek legalább az egyikét. A bevont betegeknél sikertelennek kellett lennie a konvencionális kezelésnek (kortikoszteroidok vagy immunmodulátorok) vagy legalább egy biológiai terápiának (egy TNF α -antagonista és/vagy vedolizumab). A betegek 49%-ánál sikertelen voltak a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem (akiknek 94%-a korábban nem kapott biológiai terápiát). A betegek 51%-ánál sikertelen volt a biológiai terápia, vagy intoleráns volt arra. A betegek megközelítőleg 50%-ánál sikertelen volt legalább 1, korábbi anti-TNF α -kezelés (akik közül 48% primer non-responder volt), és 17%-ánál sikertelen volt legalább 1 anti-TNF α -kezelés és a vedolizumab.

Az UNIFI-1-vizsgálatban a placebohoz viszonyítva a betegek szignifikánsan magasabb aránya volt klinikai remisszióban az usztekinumabbal kezelt csoportban a 8. héten (10. táblázat). Már a 2. héten, a legkorábbi tervezett vizsgálati kontroll időpontjában, majd azt követően minden egyes kontrollvizsgálatkor az usztekinumabot kapó betegek nagyobb arányánál nem észleltek rectalis vérzést, vagy érték el normális székelési gyakoriságot, mint a placebót kapó betegeknél. Már a 2. héten szignifikáns különbségeket észleltek a részleges Mayo-pontszám és a tünetekkel járó remisszió esetén az usztekinumab és a placebo között.

Kiválasztott végpontok esetén a hatásosság jobb volt a lépcsőzetes adagolású csoportban (6 mg/10kg), mint a 130 mg-os dózisú csoportban, ezért a lépcsőzetes adagolás a javasolt intravénás indukciós dózis.

10. táblázat: Az UNIFI-I-vizsgálat legfontosabb hatásossági végpontjainak összefoglalása (8. hét)

	Placebo N = 319	Az usztekinumab javasolt dózisa^f N = 322
Klinikai remisszió*	5%	16% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	9% (15/158)	19% (29/156) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	1% (2/161)	13% (21/166) ^b
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	0% (0/47)	10% (6/58) ^c
Klinikai válaszreakció[§]	31%	62% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	35% (56/158)	67% (104/156) ^b
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	27% (44/161)	57% (95/166) ^b
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	28% (13/47)	52% (30/58) ^c
Nyálkahártya-gyógyulás[†]	14%	27% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	21% (33/158)	33% (52/156) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	7% (11/161)	21% (35/166) ^b
Tünetekkel járó remisszió[‡]	23%	45% ^b
Kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás[†]	8%	21% ^b

^f Az usztekinumab infúziós dóziséhoz az 1. táblázatban specifikált, testtömeg alapú adagolási rendet alkalmazták.

* Meghatározása szerint a klinikai remisszió: a Mayo-pontszám ≤ 2 pont, és az individuális alpontszám nem nagyobb mint 1.

[§] Meghatározása szerint a klinikai válaszreakció: a Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított, $\geq 30\%$ -os és ≥ 3 pontos csökkenése, emellett vagy a rectalis vérzés alpontszám csökken a kiindulási értékhez képest ≥ 1 ponttal, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

[‡] Egy TNF α -antagonista és/vagy vedolizumab.

[†] Meghatározása szerint a nyálkahártya-gyógyulás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám: 0 vagy 1.

[‡] Meghatározása szerint a tünetekkel járó remisszió a Mayo-féle székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és a rectalis vérzés alpontszám 0.

[†] Meghatározása szerint a kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1.

^a $p < 0,001$

^b Számszerűen szignifikáns ($p < 0,001$)

^c Számszerűen szignifikáns ($p < 0,05$)

Az UNIFI-M-vizsgálatban 523 olyan beteget értékelték, akiknél az UNIFI-I-vizsgálatban az usztekinumab egyszeri, intravénás alkalmazásával klinikai válaszreakciót értek el. A betegeket

44 hétig tartó, 8 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy 12 hetenkénti 90 mg usztekinumab vagy placebo subcutan fenntartó rezsimre randomizáltak (a javasolt fenntartó adagolást lásd az Eksunbi előretöltött fecskendőben lévő oldatos injekció Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában).

A betegek szignifikánsan magasabb aránya volt klinikai remisszióban a 44. héten az usztekinumabbal kezelt mindkét csoportban, mint a placebocsoportban (lásd 11. táblázat).

11. táblázat: A legfontosabb hatásossági eredmények az UNIFI-M-vizsgálatban (44 hét, 52 hét az indukciós dózis elkezdésétől)

	Placebo* N = 175	8 hetenként 90 mg usztekinumab N = 176	12 hetenként 90 mg usztekinumab N = 172
Klinikai remisszió**	24%	44% ^a	38% ^b
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	31% (27/87)	48% (41/85) ^d	49% (50/102) ^d
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	17% (15/88)	40% (36/91) ^c	23% (16/70) ^d
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	15% (4/27)	33% (7/21) ^c	23% (5/22) ^c
A klinikai válaszreakció fennmaradása 44 héten keresztül [§]	45%	71% ^a	68% ^a
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem.	51% (44/87)	78% (66/85) ^c	77% (78/102) ^c
Azok a betegek, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia [‡]	39% (34/88)	65% (59/91) ^a	56% (39/70) ^b
Azok a betegek, akiknél mind a TNF, mind a vedolizumab sikertelen volt	41% (11/27)	67% (14/21) ^c	50% (11/22) ^c
Nyálkahártya-gyógyulás [†]	29%	51% ^a	44% ^b
A klinikai remisszió fennmaradása 44 héten keresztül [§]	38% (17/45)	58% (22/38)	65% (26/40) ^c
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió [€]	23%	42% ^a	38% ^b
Tartós remisszió ^l	35%	57% ^c	48% ^d
Tünetekkel járó remisszió [‡]	45%	68% ^c	62% ^d
Kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás [†]	28%	48% ^c	41% ^d

* Az iv. usztekinumabra adott válaszreakciót követően.

** Meghatározása szerint a klinikai remisszió: a Mayo-pontszám ≤ 2 pont, és az individuális alpontszám nem nagyobb mint 1.

§ Meghatározása szerint a klinikai válaszreakció: a Mayo-pontszám kiindulási értékhez viszonyított, $\geq 30\%$ -os és ≥ 3 pontos csökkenése, emellett vagy a rectalis vérzés alpontszám csökken a kiindulási értékhez képest ≥ 1 ponttal, vagy a rectalis vérzés alpontszám: 0 vagy 1.

¥ Egy TNF α -antagonista és/vagy vedolizumab.

† Meghatározása szerint a nyálkahártya-gyógyulás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám: 0 vagy 1.

£ Meghatározása szerint a klinikai remisszió 44 héten keresztül fennmaradása olyan betegeket jelent, akik a vizsgálat megkezdésétől a 44. hétig klinikai remisszióban voltak azok közül a betegek közül, akik a fenntartó kezelés megkezdésekor klinikai remisszióban voltak.

€ Meghatározása szerint a kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió olyan betegeket jelent, akik klinikai remisszióban vannak, és nem kapnak kortikoszteroidokat a 44. héten.

! Meghatározása szerint a tartós remisszió a részleges, Mayo szerinti remisszió a 44. hét előtti összes kontrollvizsgálat $\geq 80\%$ -ában, és részleges, Mayo szerinti remisszió az utolsó kontrollvizsgálaton (44. hét).

‡ Meghatározása szerint a tünetekkel járó remisszió a Mayo-féle székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és a rectalis vérzés alpontszám 0.

‡ Meghatározása szerint a kombinált, tünetekkel járó remisszió és nyálkahártya-gyógyulás a székletürítési gyakoriság alpontszám: 0 vagy 1, és az endoszkópos alpontszám 0 vagy 1.

^a $p < 0,001$

^b $p < 0,05$

^c Számszerűen szignifikáns ($p < 0,001$)

^d Számszerűen szignifikáns ($p < 0,05$)

^e Statisztikailag nem szignifikáns

Az usztekinumab klinikai válaszreakcióra, nyálkahártya-gyógyulásra és klinikai remisszióra gyakorolt kedvező hatását az indukció és a fenntartó kezelés alatt is megfigyelték, mind az olyan betegeknél, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés, de a biológiai terápia nem, mind azoknál, akiknél sikertelen volt legalább egy, korábbi TNF α -antagonista-kezelés, beleértve azokat a betegeket is, akik primer non-reszponderek voltak a TNF α -antagonista-kezelésre. Az indukció kedvező hatását is megfigyelték azoknál a betegeknél, akiknél sikertelen volt legalább egy, korábbi TNF α -antagonista-kezelés és a vedolizumab, ugyanakkor ebben az alcsoportban a betegek száma túlságosan alacsony volt ahhoz, hogy definitív következtetéseket lehessen levonni a fenntartó kezelésnek az ebben a csoportban mutatott kedvező hatására vonatkozóan.

Az usztekinumab indukcióra reagálók a 16. héten

Azok az usztekinumabbal kezelt betegek, akik a 8. héten nem mutattak válaszreakciót az UNIFI-I-vizsgálatban, 90 mg usztekinumabot kaptak subcutan a 8. héten (a betegek 36%-a). Ezek közül a betegek közül a betegek 9%-a, akiket kezdetben a javasolt indukciós dózissal randomizáltak, klinikai remissziót ért el, és 58%-uk klinikai válaszreakciót ért el a 16. héten.

Az UNIFI-I-vizsgálat betegei közül azok, akik nem adtak klinikai válaszreakciót az usztekinumab indukcióra a 8. héten, de reagáltak a 16. héten (157 beteg), beléptek az UNIFI-M-vizsgálat nem randomizált részébe, és tovább kapták a 8 hetenkénti fenntartó adagolást. Ezek közül a betegek közül a többségénél (62%) fennmaradt a válaszreakció, és 30%-uk remissziót ért el a 44. héten.

Vizsgálatkiterjesztés

Az UNIFI-vizsgálatban a vizsgálatot 44 hét alatt befejező betegek alkalmasak voltak arra, hogy a vizsgálat kiterjesztéses szakaszában folytassák a kezelést. A vizsgálat kiterjesztéses szakaszába belépő és 12 vagy 8 hetenként usztekinumab-kezelést kapó 400 beteg között a tüneti remisszió rendszerint 200 héten keresztül egyaránt fennmaradt azoknál a betegeknél, akiknél sikertelen volt a konvencionális kezelés (de nem biológiai terápia), és azoknál a betegeknél is, akiknél sikertelen volt a biológiai terápia, beleértve mind az anti-TNF-, mind a vedolizumab-kezeléseket. Azon betegeknél, akik 4 éven keresztül usztekinumab-kezelésben részesültek és akiket a teljes Mayo-féle pontszám alapján értékelték a fenntartó 200. héten, 74,2% esetében (93-ból 69 betegnél) fennmaradt a nyálkahártya gyógyulása és 68,3% esetében (60-ból 41 betegnél) fennmaradt a klinikai remisszió.

A 220. hétig követett 457 beteget (1289,9 betegév) magában foglaló biztonságossági elemzés a 44. és 220. hét között a 44. hétig megfigyelthez hasonló biztonságossági profilt mutatott.

Ennek a vizsgálatnak a kiterjesztés szakaszában a colitis ulcerosában szenvedő betegeknek legfeljebb 4 évig tartó kezeléssel nem azonosítottak új biztonságossági aggályokat.

Endoszkópos normalizálódás

Meghatározása szerint az endoszkópos normalizálódás esetén a Mayo-féle endoszkópos alpontszám 0, és az UNIFI-I-vizsgálatban már a 8. héten megfigyelték. Az UNIFI-M-vizsgálat 44. hetén az usztekinumabbal 12 vagy 8 hetenként kezelt betegek sorrendben 24%-ánál és 29%-ánál érték el, szemben a placebocsoport betegeinek 18%-ával.

Hisztológiai és hiszto-endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás

A szövettani gyógyulást (definíciója szerint neutrophil infiltratio a crypták < 5%-ában, nincs crypta destrukció, és nincsenek erosiók, fekélyek vagy granulációs szövet) értékelték a 8. héten az UNIFI-I- és a 44. héten az UNIFI-M-vizsgálatban. A 8. héten, egyszeri intravénás indukciós dózis után a javasolt dózist kapó betegek csoportjában a betegek lényegesen magasabb aránya ért el hisztológiai gyógyulást (36%), mint a placebocsoportban lévő betegek (22%). A 44. héten ennek a hatásnak, a hisztológiai gyógyulásnak a fennmaradását lényegesen több betegnél figyelték meg a 12 hetenkénti (54%) és a 8 hetenkénti (59%) usztekinumab-csoportban, mint a placebocsoportban (33%).

Meghatározása szerint a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás kombinált végpont azokat a betegeket jelzi, akiknél az értékelés szerint egyaránt volt nyálkahártya-gyógyulás és hisztológiai gyógyulás is a 8. héten az UNIFI-I- és a 44. héten az UNIFI-M-vizsgálatban. A javasolt adagolásban usztekinumabot kapó betegek a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulás végpont jelentős javulását mutatták a 8. héten az usztekinumab-csoportban (18%), szemben a placebocsoporttal (9%). A 44. héten ennek a hatásnak, a hisztológiai és endoszkópos nyálkahártya-gyógyulásnak a fennmaradását lényegesen több betegnél figyelték meg a 12 hetenkénti (39%) és a 8 hetenkénti (46%) usztekinumab-csoportban, mint a placebocsoportban (24%).

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az egészségi állapottal összefüggő életminőséget a gyulladásos bélbetegség kérdőívvel (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire – IBDQ*), az SF-36- és az EuroQoL-5D (EQ-5D) kérdőívvel értékelték.

Az UNIFI-I-vizsgálat 8. hetében az usztekinumabot kapó betegeknek a placebót kapókhoz képest az IBDQ összpontszám, az EQ-5D és az EQ-5D VAS, valamint az SF-36 mentális komponens összefoglaló pontszám és az SF-36 fizikális komponens összefoglaló pontszám lényegesen nagyobb mértékű és klinikailag jelentős javulását mutatták ki. Ezek a javulások az usztekinumabbal kezelt betegeknek 44 héten keresztül fennmaradtak az UNIFI-M-vizsgálatban. Az egészségi állapottal összefüggő életminőség IBDQ és SF-36 által mért javulása általánosan fennmaradt a vizsgálat 200. hétig történő kiterjesztése alatt.

A placebót kapó betegekhez képest az usztekinumabot kapó betegeknek a munkavégzés produktivitásának, valamint az aktivitás romlásának lényegesen nagyobb mértékű javulását tapasztalták a munkavégzés romlásának nagyobb mértékű csökkenésével mérve, illetve a WPAI-GH (*Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health*) kérdőívvel mérve.

Hospitalizáció és a colitis ulcerosával összefüggő műtéti beavatkozások

Az UNIFI-I-vizsgálat 8 hete alatt a colitis ulcerosa betegséggel összefüggésben hospitalizált betegek aránya lényegesen alacsonyabb volt az usztekinumab javasolt dózist kapó betegek csoportjában (1,6%, 5/322), mint a placebocsoport betegeinél (4,4%, 14/319), és colitis ulcerosa betegséggel összefüggő műtéti beavatkozáson egyetlen beteg sem esett át az usztekinumab javasolt, indukciós dózist kapók közül, szemben a placebocsoport betegeinek 0,6%-ával (2/319).

Az UNIFI-M-vizsgálat 44 hete alatt a colitis ulcerosával összefüggő hospitalizáció lényegesen alacsonyabb számát figyelték meg a kombinált usztekinumab-csoport betegeinél (2,0%, 7/348), mint a placebocsoport betegeinél (5,7%, 10/175). A 44 hét alatt számszerűen az usztekinumab-csoport

betegei kisebb számban (0,6%, 2/348) estek át a colitis ulcerosával összefüggő műtéti beavatkozáson, mint a placebocsoport betegei (1,7%, 3/175).

Immunogenitás

Az usztekinumab-kezelés alatt kialakulhatnak usztekinumab-ellenes antitestek, és többségük neutralizáló. A Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekinumab-ellenes antitestek kialakulása az usztekinumab fokozott clearance-ével társul. Nem figyeltek meg csökkent hatásosságot. Nincs nyilvánvaló összefüggés az usztekinumab-ellenes antitestek jelenlété és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az usztekinumab vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Crohn-betegségben és colitis ulcerosában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A maximális szérumkoncentráció elérésének medián ideje (t_{max}) 8,5 nap volt egyszeri 90 mg subcutan alkalmazása után egészséges egyénekben. Psoriasisos betegeknél 45 mg vagy 90 mg egyszeri subcutan alkalmazását követően az usztekinumab medián t_{max} -értékei hasonlóak voltak az egészséges egyéneknek megfigyeltéhez.

Psoriasisos betegek esetén egyszeri, subcutan alkalmazást követően az usztekinumab abszolút biohasznosulását 57,2%-ra becsülték.

Eloszlás

Psoriasisos betegeknél egyszeri, intravénás alkalmazást követően a medián eloszlási térfogat (V_z) a terminális fázisban 57-83 ml/kg között változott.

Biotranszformáció

Az usztekinumab metabolizmusának pontos útja nem ismert.

Elimináció

Psoriasisos betegeknél egyszeri, intravénás alkalmazást követően a medián szisztémás clearance (CL) 1,99-2,34 ml/nap/kg között változott. Psoriasisos, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az usztekinumab medián felezési ideje ($t_{1/2}$) valamennyi psoriasis és arthritis psoriatica vizsgálatban körülbelül 3 hét volt, 15 és 32 nap között változva. Egy populációs farmakokinetikai analízisben a látszólagos clearance (CL/F) és a látszólagos eloszlási térfogat (V/F) sorrendben 0,465 l/nap, ill. 15,7 l volt psoriasisos betegeknél. A nem az usztekinumab CL/F-jére nem volt hatással. A populációs farmakokinetikai analízis az usztekinumabbal szemben antitest pozitivitást mutató betegeknél az usztekinumab magasabb clearance-e felé irányuló tendenciát jelzett.

Dózislinearitás

Az usztekinumab szisztémás expozíciója (C_{max} és AUC) psoriasisos betegeknél hozzávetőlegesen dózis-arányosan emelkedett egyszeri, intravénásan alkalmazott, 0,09 mg/ttkg-tól 4,5 mg/ttkg-ig terjedő dózisok vagy egyszeri, subcutan alkalmazott, körülbelül 24 mg-tól 240 mg-ig terjedő dózisok után.

Egyszeri dózis versus többszöri dózisok

Az usztekinumab szérumkoncentráció-idő profiljai rendszerint előre kiszámíthatóak voltak egyszeri vagy többszöri dózis subcutan alkalmazásakor. A psoriasisos betegeknél az usztekinumab szérum koncentrációja az egyensúlyi állapotot a 28. hétre érte el a kezdő 0. és 4. heti, subcutan dózisok és az azt követő, 12 hetenkénti dózisok után. A medián egyensúlyi koncentráció mélypontja 0,21 µg/ml-től 0,26 µg/ml-ig (45 mg) és 0,47 µg/ml-től 0,49 µg/ml-ig terjedt (90 mg). Tizenkét hetente subcutan

alkalmazva, az idő függvényében nem volt látható akkumuláció a szérumban usztekinumab-koncentrációjában.

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknek egy ~6 mg/ttkg-os intravénás dózis után, a 8. héten kezdve, 90 mg usztekinumab subcutan fenntartó adagolását kezdték, amit 8 vagy 12 hetente adtak. A dinamikus egyensúlyi állapotú usztekinumab-koncentráció a második fenntartó dózis kezdetére kialakult. A Crohn-betegségben szenvedő betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotú medián völgykonzentrációk a 90 mg usztekinumab 8 hetenkénti vagy 12 hetenkénti adagolás esetén sorrendben 1,97 µg/ml–2,24 µg/ml közé, illetve 0,61 µg/ml–0,76 µg/ml közé estek. A colitis ulcerosában szenvedő betegeknek a dinamikus egyensúlyi állapotú medián völgykonzentrációk a 90 mg usztekinumab 8 hetenkénti vagy 12 hetenkénti adagolás esetén sorrendben 2,69 µg/ml–3,09 µg/ml közé, illetve 0,92 µg/ml–1,19 µg/ml közé estek. A 90 mg usztekinumab 8 hetenkénti adása által előidézett dinamikus egyensúlyi állapotú usztekinumab völgykonzentráció magasabb klinikai remissziós arányokkal járt, mint a 90 mg 12 hetenkénti adása által előidézett dinamikus egyensúlyi állapotú völgykonzentráció.

A testtömeg hatása a farmakokinetikára

Egy psoriasisban szenvedő betegek adatait felhasználó populációs farmakokinetikai analízisben a testtömeget találták az usztekinumab clearance-ére ható legjelentősebb kovariánsnak. A medián CL/F > 100 kg testtömegű betegeknek körülbelül 55%-kal volt magasabb, mint a ≤ 100 kg testtömegű betegek esetén. A medián V/F > 100 kg testtömegű betegeknek körülbelül 37%-kal volt magasabb, mint a ≤ 100 kg testtömegű betegek esetén. A medián minimális usztekinumab szérumban koncentráció nagyobb testtömegű (> 100 kg) betegeknek a 90 mg-os csoportban hasonló volt, mint a 45 mg-os csoportban lévő kisebb testtömegű (≤ 100 kg) betegeké. Hasonló eredményeket nyertek egy arthritis psoriaticában szenvedő betegek adatait felhasználó, megerősítő populációs farmakokinetikai analízis során.

Az adagolási gyakoriság módosítása

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknek a megfigyelt adatok és a populációs farmakokinetikai analízisek alapján azoknál a betegeknek, akiknél megszűnt a kezelésre adott válaszreakció, az idő múlásával alacsonyabb volt az usztekinumab szérumban koncentráció, mint azoknál a betegeknek, akiknél nem szűnt meg a válaszreakció. Crohn-betegségben a 12 hetenkénti 90 mg-ról a dózis 8 hetenkénti 90 mg-ra történő módosítása mellett az usztekinumab szérumban völgykonzentráció emelkedését, és ezzel együtt a hatásosság növekedését figyelték meg. Colitis ulcerosában a populációs farmakokinetikai modellen alapuló szimulációk azt igazolták, hogy a dózis 12 hetenkénti 90 mg-ról 8 hetenkénti 90 mg-ra történő módosítása várhatóan az usztekinumab szérumban völgykonzentrációjának 3-szoros emelkedését eredményezi. Ezenkívül a klinikai vizsgálati adatok alapján a colitis ulcerosában szenvedő betegeknek egy pozitív expozíció-válaszreakció összefüggést állapítottak meg a völgykonzentráció, valamint a klinikai remisszió és nyálkahártya-gyógyulás között.

Különleges betegcsoportok

Nem állnak rendelkezésre farmakokinetikai adatok károsodott vese- vagy májfunkciójú betegek esetén. Nem végeztek specifikus vizsgálatokat idős emberek körében.

Az usztekinumab farmakokinetikája általánosságban véve hasonló volt az ázsiai és a nem ázsiai psoriasisos és colitis ulcerosában szenvedő betegeknek.

A Crohn-betegségben és colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az usztekinumab-clearance variabilitását befolyásolta a testtömeg, a szérumban albuminszint, a nemi hovatartozás, valamint az usztekinumab elleni antitest státusz, miközben a testtömeg volt az a fő kovariáns, amely érintette az eloszlási térfogatot. Ezenkívül Crohn-betegségben a clearance-et befolyásolta a C-reaktív protein, a sikertelen TNF-antagonista kezelés státusz, valamint a rassz (ázsiai, illetve nem ázsiai). Ezeknek a kovariánsoknak a megfelelő farmakokinetikai paraméter típusos vagy referencia-értékére gyakorolt hatása ± 20%-on belül volt, ezért ezeknek a kovariánsoknak az esetén a dózis módosítása nem indokolt. Az immunmodulátorok egyidejű alkalmazásának nem volt az usztekinumab eloszlására gyakorolt, jelentős hatása.

A populációs farmakokinetikai analízisben nem voltak arra utaló jelek, hogy a dohány vagy az alkohol hatással lenne az usztekinumab farmakokinetikájára.

A testtömegben alapuló javasolt dózissal kezelt, 6 és betöltött 18 éves kor közötti, psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél az usztekinumab szérumszintje általában hasonló volt, mint ami a felnőtteknek javasolt dózissal kezelt, psoriasisban szenvedő felnőtt populációban volt mérhető. A testtömegben alapuló javasolt dózis felével kezelt, 12 és betöltött 18 éves kor közötti (CADMUS), psoriasisban szenvedő serdülőknél az usztekinumab szérumszintje rendszerint alacsonyabb volt annál, mint ami a felnőtteknél volt észlelhető.

A CYP450 enzimek szabályozása

Az IL-12 vagy az IL-23 CYP450-enzimek szabályozására gyakorolt hatásait egy, humán hepatocytákon végzett *in vitro* vizsgálatban értékelték, mely azt mutatta, hogy az IL-12 és/vagy az IL-23 10 ng/ml-es koncentrációban nem módosította a humán CYP450-enzimek aktivitását (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 vagy 3A4, lásd 4.5 pont).

Egy I. fázisú, nyílt, gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatot (CNT01275CRD1003 vizsgálat) végeztek az usztekinumabnak a citokróm P450 enzimaktivitásokra gyakorolt hatásának értékelésére aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknél (n=18), indukciós és fenntartó adagolást követően. Nem figyeltek meg klinikailag szignifikáns változást a koffein (CYP1A2-szubsztrát), a warfarin (CYP2C9-szubsztrát), az omeprazol (CYP2C19-szubsztrát), a dextrometorfán (CYP2D6-szubsztrát) vagy a midazolám (CYP3A-szubsztrát) expozíciójában, amikor Crohn-betegségben szenvedő betegeknél usztekinumabbal egyidejűleg alkalmazták a jóváhagyott, javasolt dózisban (lásd 4.5 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt dózistoxicitási, fejlődési- és reprodukciós toxicitási vizsgálatokból, beleértve a biztonságossági farmakológiai értékeléseket, származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat (pl. szervtoxicitás) nem várható. Cynomolgus majmokon végzett fejlődési- és reprodukciós toxicitási vizsgálatokban nem észleltek a hím fertilitási mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat, sem fejlődési rendellenességeket, sem fejlődési toxicitást. Egy IL-12/23 antitestanalógot használva egereknél nem észleltek a nőstény fertilitási mutatókra gyakorolt nemkívánatos hatásokat.

Állatkísérletekben a dózisszintek körülbelül 45-ször magasabbak voltak, mint a psoriasisos betegeknél alkalmazandó legmagasabb ekvivalens dózis, és az embereknél észlelt csúcs szérumszintek több mint 100-szorosát okozták majmokban.

Usztekinumabbal, megfelelő, rágszáló IL-12/23 p40-re keresztreakciót nem mutató antitestmodellek hiányában nem végeztek karcinogenicitási vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

hisztidin
hisztidin-hidroklorid-monohidrát
poliszorbát 80 (E 433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
24 hónap

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
24 hónap

Az egyes előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 1 hónapig tárolhatók, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyre a hűtőszekrényből történő első kivétel időpontját. Ennek az időszaknak a végén a készítmény visszatehető a hűtőbe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 1 hónapon belül vagy az eredetileg megadott lejárati időpontban, amelyik időpont előbb bekövetkezik.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Ha szükséges, az egyes előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten, legfeljebb 30 °C-on tárolhatók (lásd 6.3 pont).

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,5 ml oldat 1 ml-es, I. típusú üveg fecskendőben rozsdamentes acélból készült, rögzített tűvel és száraz gumit tartalmazó tűvédővel és brómbutil gumidugattyúval (dugóval) ellátva. A fecskendő passzív biztonsági védelemmel van ellátva.

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1 ml oldat 1 ml-es, I. típusú üveg fecskendőben rozsdamentes acélból készült, rögzített tűvel és száraz gumit tartalmazó tűvédővel és brómbutil gumidugattyúval (dugóval) ellátva. A fecskendő passzív biztonsági védelemmel van ellátva.

Az Eksunbi 1 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Eksunbi előretöltött fecskendőben található oldatot nem szabad felrázni. A subcutan alkalmazást megelőzően az oldatot meg kell nézni, hogy tartalmaz-e szemcséket vagy elszíneződött-e. Az oldat tiszta, színtelen-halványsárga és néhány átlátszó vagy fehér protein szemcsét tartalmazhat. Ez a megjelenés fehérjetartalmú oldatok esetén nem szokatlan. A gyógyszer nem használható, amennyiben az oldat elszíneződött vagy zavaros, vagy ha idegen szemcsés anyag van benne. A felhasználás előtt az Eksunbi-t addig hagyja állni, míg eléri a szobahőmérsékletet (kb. fél óra). A használatra vonatkozó részletes utasításokat a betegtájékoztató tartalmazza.

Az Eksunbi tartósítószereket nem tartalmaz, ezért a fecskendőben maradó, fel nem használt gyógyszert nem szabad felhasználni. Az Eksunbi steril, egyszer használatos előretöltött fecskendőként kerül forgalomba. A fecskendőt tilos újra felhasználni. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Samsung Bioepis NL B.V.
Olof Palmestraat 10

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/24/1858/001

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/24/1858/002

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap NN

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (130 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

130 mg usztekinumabot tartalmaz 26 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, nátrium-edetát, szacharóz, poliszorbát 80 (E 433), injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
130 mg/26 ml
1 injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.
Hígítás után intravénás alkalmazásra.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TÖVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1858/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítóju 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CIMKÉJE (130 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eksunbi 130 mg koncentrátum infúzióhoz
usztekinumab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után iv. alkalmazásra.
Ne rázza fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFÖGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

130 mg/26 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA (45 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg usztekinumabot tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecsekendőként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbat 80 (E 433), szacharóz, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
45 mg/0,5 ml
1 előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel.
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Jegyezze le a hűtőszekrényből történő kivétel dátumát.

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), egyszeri alkalommal, legfeljebb 1 hónapig tárolható, de az eredetileg megadott lejárati idő nem léphető túl.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1858/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eksunbi 45 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CIMKÉJE (45 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eksunbi 45 mg injekció
usztekinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

45 mg/0,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA (90 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg usztekinumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecsekendőnként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbat 80 (E 433), szacharóz, injekcióhoz való víz. További információkért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
90 mg/1 ml
1 előretöltött fecsekendő

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Ne rázza fel.
Subcutan alkalmazásra.
Kizárólag egyszeri felhasználásra.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP
Jegyezze le a hűtőszekrényből történő kivétel dátumát

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.

Szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on), egyszeri alkalommal, legfeljebb 1 hónapig tárolható, de az eredetileg megadott lejárati idő nem léphető túl.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1858/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Eksunbi 90 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSKENDŐ CIMKÉJE (90 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Eksunbi 90 mg injekció
usztekinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

90 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz

usztekinumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ezt a betegájékoztatót annak a személynek írták, aki a gyógyszert alkalmazza.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják beadni az Eksunbi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi?

Az Eksunbi hatóanyagként usztekinumabot, egy monoklonális antitestet tartalmaz. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, melyek a szervezetben lévő bizonyos fehérjéket felismerik, és azokhoz specifikusan kötődnek.

Az Eksunbi az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Eksunbi?

Az Eksunbi-t az alábbi gyulladásos betegségek kezelésére alkalmazzák:

- közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegség – felnőtteknél;
- közepesen súlyos vagy súlyos kifekélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) – felnőtteknél.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnél Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnél kolitisz ulcerózása van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Eksunbi-t

- **ha allergiás (túlérzékeny) az usztekinumabra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha aktív fertőzése van**, melyet kezelőorvosa jelentősnek gondol.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa a kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy Ön mennyire van jól. A kezelés előtt feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen betegsége van. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nemrégiben olyanvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná az Eksunbi-t, kezelőorvosa meg fogja Önt vizsgálni, és egy tüdőgümőkört kimutató vizsgálatot fog végezni. Amennyiben a kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Ön ki van téve tüdőgümőkór kockázatának, gyógyszert adhat ennek kezelésére.

A súlyos mellékhatások figyelése

Az Eksunbi súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket. Az Eksunbi alkalmazása alatt figyelnie kell bizonyos betegségek jeleire. Ezeknek a mellékhatásoknak a teljes listáját lásd a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” fejezetben.

Az Eksunbi alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának:

- **ha Önnek bármikor allergiás reakciója volt usztekinumabra. Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos ebben.**
- **ha Önnek bármikor bármilyen típusú rákja volt** - az usztekinumabhoz hasonló immunsuppresszánsok gyengítik a védekezőrendszer egy részét. Ez fokozhatja a rák kockázatát.
- **ha Önnek a pikkelysömört más biológiai gyógyszerekkel (olyan gyógyszer, amit biológiai eredetű anyagból állítanak elő és rendszerint injekcióban adják) kezeltek** – a rákos daganat kialakulásának kockázata magasabb lehet.
- **ha Önnek fertőzése van vagy nemrég fertőzése volt, vagy ha bármilyen kóros nyílás van a bőrén (sipoly).**
- **ha Önnek bármilyen új vagy változó bőrelváltozásai vannak a pikkelysömörös területeken belül vagy az ép bőrön.**
- **ha Ön egyéb, pikkelysömör-ellenes és/vagy pikkelysömörös ízületi gyulladás-ellenes kezelést kap** – ilyen például egy másik immunsuppresszáns vagy a fototerápia (amikor szervezetét speciális ultraibolya (UV) sugárzással kezelik). Ezek a kezelések szintén gyengíthetik a védekezőrendszer egy részét. Ezeknek a kezeléseknél usztekinumabbal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Azonban lehetséges, hogy ez fokozhatja egy gyengébb védekezőrendszerrel összefüggő betegségek kockázatát.
- **ha Ön allergiás betegségek kezelésére injekciót kap vagy bármikor kapott** – nem ismert, hogy az usztekinumab hatással lehet-e erre.
- **ha Ön 65 éves vagy idősebb** – nagyobb valószínűséggel kaphat el fertőzéseket.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével mielőtt az Eksunbi-t használja.

Az usztekinumab-kezelés alatt néhány betegnél lupusz-szerű reakciókat észleltek, köztük a bőr lupusát vagy lupusz-szerű tünetcsoportot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha napfénynek kitett bőrtületeken vagy ízületi fájdalommal együtt vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütést észlel, olykor sötétebb szegéllyel.

Szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók) eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegeknél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a szívbetegség és az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázati tényezőit, annak biztosítása érdekében, hogy azok megfelelő módon kezelve legyenek. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha Önnél mellkasi fájdalom, gyengeség vagy a teste egyik oldalán érzékszavar alakul ki, ha az arca lebénel, vagy ha beszédzavar vagy látászavar alakul ki Önnél.

Gyermekek és serdülők

Az usztekinumab alkalmazása nem ajánlott 18 évesnél fiatalabb, Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedő gyermekeknél és serdülőknél, mert ebben a korcsoportban még nem vizsgálták azt.

Egyéb gyógyszerek, oltások és az Eksunbi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. Az Eksunbi-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön a terhesség alatt Eksunbi-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával az Eksunbi-kezelésről, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kap, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint amilyen a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák). Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások nem javasoltak az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhesség alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve tervezni a gyermekvállalást, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.
- Nem észlelték fejlődési rendellenességek nagyobb kockázatát azoknál a csecsemőknél, akik az anyaméhben az usztekinumab hatásainak voltak kitéve. Az usztekinumab terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért az usztekinumab alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.
- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért az usztekinumab használatakor és a legutolsó usztekinumab-kezelés után legalább 15 hétig megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodnia.
- Az usztekinumab képes a méhlepényen keresztül átjutni a meg nem született gyermekbe. Ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, gyermekénél magasabb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata.
- Fontos, hogy mondja el gyermeke kezelőorvosának és a többi egészségügyi szakembernek is, ha Ön a terhessége alatt Eksunbi-t kapott, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kapna. Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások, mint például a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák) nem javasolt az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.
- Az usztekinumab nagyon kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatást tervez. Önnek és a kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptatni fog vagy az usztekinumabot használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az usztekinumab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Eksunbi nátriumot tartalmaz

Az Eksunbi kevesebb, mint 1 mmol nátriumot (23 mg) tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”. Azonban, mielőtt az Eksunbi-t beadják Önnek, összekeverik egy oldattal, ami nátriumot tartalmaz. Beszéljen kezelőorvosával, ha Ön alacsony nátriumtartalmú diétát tart.

Az Eksunbi poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 10,4 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz injekciós üvegenként (30 mg), ami megfelel 10,4 mg/26 ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan fogják beadni az Eksunbi-t?

Az Eksunbi-t a Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza diagnózisában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt lehet alkalmazni.

Az Eksunbi 130 mg oldatos infúzióhoz való koncentrátumot kezelőorvosa fogja beadni Önnek, egy cseppinfúzióban a karjába (intravénás infúzió), legalább egy órán keresztül. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mikor kell az injekciókat megkapnia és mikor vannak az ellenőrző vizsgálatok.

Mennyi Eksunbi-t adnak be

Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi Eksunbi-t kell kapnia, és mennyi ideig.

18 éves vagy idősebb felnőttek

- Az orvos a testtömege alapján fogja kiszámolni a javasolt intravénás infúzió adagját.

Az Ön testtömege	Adag
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Az intravénás adag elkezdése után a következő 90 mg-os Eksunbi adagot injekcióban fogja megkapni a bőr alá (szubkután injekció), 8 héttel később, majd azt követően 12 hetenként.

Hogyan adják be az Eksunbi-t

- Az Eksunbi Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza kezelésére szolgáló első adagját egy orvos fogja beadni a kar egyik vénájába, cseppinfúzió formájában (intravénás infúzió). Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az Eksunbi beadásával kapcsolatban.

Ha elfelejtette alkalmazni az Eksunbi-t

Ha elfelejt vagy kihagy egy olyan alkalmat, amikor megkapná a gyógyszer adagját, forduljon kezelőorvosához egy másik időpontért.

Ha idő előtt abbahagyja az Eksunbi alkalmazását

Az usztekinumab alkalmazásának abbahagyása nem veszélyes. Azonban, ha abbahagyja, a tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Néhány betegnél súlyos mellékhatások lehetnek, amik sürgős kezelést igényelhetnek.

Allergiás reakciók – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy kérjen sürgős orvosi segítséget, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- Az usztekinumabot alkalmazóknál ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a súlyos

allergiás reakció (anafilaxia). Jelek beleértve:

- légzési vagy nyelési nehézség,
 - alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédélgést okozhat,
 - arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat.
- Az allergiás reakció gyakori jele a bőrkiütés és a csalánkiütés (ez 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Infúzióval összefüggő reakciók – Amennyiben Önt Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza miatt kezelik, az usztekinumab első adagját cseppinfúzió formájában adják be egy vénába (intravénás infúzió). Néhány betegnél súlyos allergiás reakciókat észleltek az infúzió alatt.

Ritkán a tüdőt érintő allergiás reakciókról és a tüdő gyulladásáról számoltak be az usztekinumabot kapó betegeknél. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek alakulnak ki, mint a köhögés, légszomj és láz.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a továbbiakban Ön nem alkalmazhatja az Eksunbi-t.

Fertőzések – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- Gyakoriak az orr vagy torok fertőzései és a megfázás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakoriak a mellkas fertőzései (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori a bőr alatti szövet gyulladása (cellulitisz) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori az övsömör (egy fájdalmas, felhólyagosodással járó kiütés) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Az usztekinumab hatására előfordulhat, hogy kevésbé tud megküzdeni a fertőzésekkel. Bizonyos fertőzések súlyossá válhatnak, és ezek közé vírusok, gombák, baktériumok (beleértve a tuberkulózist is) vagy paraziták által okozott fertőzések tartozhatnak, beleértve olyan fertőzéseket is, amelyek főként a legyengült immunrendszerű embereknél fordulnak elő (opportunist fertőzések). Az agy (agyvelőgyulladás, agyhártyagyulladás), a tüdő és a szem opportunist fertőzéseiről számoltak be az usztekinumab-kezelést kapó betegeknél.

Figyelnie kell a fertőzések jeleit az usztekinumab alkalmazása alatt. Ezek közé tartoznak:

- láz, influenzaszerű tünetek, éjszakai izzadás, fagyás,
- fáradtságérzés vagy légszomj, nem múló köhögés,
- meleg, vörös és fájdalmas bőr, vagy hólyagokkal járó fájdalmas bőrkiütés,
- vizeléskor jelentkező égő érzés,
- hasmenés,
- látászavar vagy látásvesztés,
- fejfájás, tarkókötöttség, fényérzékenység, hányinger vagy zavartság.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a fertőzés bármelyik jelét észleli ezek közül. Ezek lehetnek például mellkasi fertőzések, bőrfertőzések, övsömör vagy opportunist fertőzések jelei, melyeknek súlyos szövődményei alakulhatnak ki. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan fertőzése van, ami nem múlik el, vagy visszatér. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a fertőzés elmúlásáig Ön nem alkalmazhatja az usztekinumabot. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nyílt seb vagy vágás van a testen, mert ezek elfertőződhetnek.

Bőrhámlás – a bőrvörösség és hámlás fokozódása a test nagyobb felületén súlyos bőrjelenségek, mint az eritrodermiás pszoriázis vagy az exfoliatív pszoriázis tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

További mellékhatások

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- hányinger,
- hányás,
- fáradtságérzés,
- szédülés,
- fejfájás,
- viszketés,
- hátfájdalom, izomfájdalom vagy ízületi fájdalom,
- torokgyulladás,
- az injekció beadási helyének kivörösödése és fájdalma,
- orrmelléküreg-fertőzés.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fogfertőzés,
- élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés,
- depresszió,
- orrdugulás,
- vérzés, véraláfutás, tömött terület, duzzanat és viszketés az injekció beadásának helyén,
- gyengeség,
- lógó szemhéjak és petyhüdt izmok az arc egyik oldalán (arcidegbénulás vagy Bell-féle bénulás), amely általában átmeneti,
- a pikkelysömör változása, kivörösödés és új, apró, sárga vagy fehér bőrhólyagok, melyet néha láz kísér (pusztulózus pikkelysömör),
- hámdarabok leválása a bőrről (bőrhámlás),
- faggyúmirigy-gyulladás.

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr vörössége és hámlása nagyobb testfelületen, amely viszkető vagy fájdalmas lehet (exfoliatív dermatitisz). Néha hasonló tünetek jelenhetnek meg a pszoriázis tünettípusainak természetes változásakor (eritrodermiás pszoriázis).
- A kis véregek gyulladása, ami kis vörös vagy lila dudorokkal járó bőrkiütéshez, lázhoz vagy ízületi fájdalomhoz vezethet (vaszkulitisz).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr felhólyagosodása, ami kivörösödéssel, viszketéssel és fájdalommal járhat (bullózus pemfigoid).
- A bőr lupusza vagy lupusz-szerű tünetcsoport (napfénynek kitett bőrtételeken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?

- Az Eksunbi 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz egy kórházban vagy rendelőben kerül beadásra, és a betegeknek nem kell tárolnia vagy kezelnie azt.

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.
- Ne rázza az Eksunbi injekciós üvegeket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy lebegő idegen részecskék láthatók benne (lásd még 6. pont „Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták,
- ha a zárás sérült.

Az Eksunbi csak egyszeri használatra szolgál. Bármilyen hígított infúziós oldatot vagy az injekciós üvegben és a fecskendőben maradt, fel nem használt készítményt a helyi előírások szerint kell kidobni.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Eksunbi?

- A készítmény hatóanyaga usztekinumab. 130 mg usztekinumabot tartalmaz 26 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, metionin, dinátrium-edetát, szacharóz, poliszorbát 80 (E 433), injekcióhoz való víz.

Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eksunbi tiszta, színtelen-halványsárga koncentrátum oldatos infúzióhoz. Az Eksunbi 1 egyadagos, 30 ml-es injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. 130 mg usztekinumab 26 ml koncentrátum oldatos infúzióhoz, injekciós üvegenként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség:

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A hígításra vonatkozó utasítás:

Az Eksunbi oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aseptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell hígítania, elkészítenie és infúzióban beadnia.

1. A beteg testtömege alapján számítsa ki a dózist és a szükséges Eksunbi injekciós üvegek számát (lásd 3. pont, 1. táblázat). A 26 ml-es Eksunbi injekciós üveg 130 mg usztekinumabot tartalmaz.
2. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból a beadandó Eksunbi térfogatával azonos térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, és azt öntse ki (a szükséges számú Eksunbi injekciós üvegek mindegyikének megfelelően öntsön ki 26 ml nátrium-klorid oldatot, 2 injekciós üveghez: öntsön ki 52 ml-t, 3 injekciós üveghez: öntsön ki 78 ml-t, 4 injekciós üveghez: öntsön ki 104 ml-t). Másik lehetőségként 0,45%-os nátrium-klorid injekció tartalmú, 250 ml-es infúziós zsák (USP) használható.
3. Szívjon ki 26 ml Eksunbi-t a szükséges számú injekciós üveg mindegyikéből, és fecskendezze be a 250 ml-es infúziós zsákba. Az infúziós zsákban lévő végső térfogatnak 250 ml-nek kell lennie. Óvatosan keverje össze.
4. Az infúzió beadása előtt nézze meg a hígított oldatot. Ne használja fel, ha látható, nem átlátszó részecskéket tartalmaz, ha elszíneződött, vagy idegen részecskék észlelhetők benne.
5. A hígított oldatot legalább egy óras időtartam alatt adja be. Hígítás után az infúzió beadásának az infúziós zsákban történő hígítást követő 72 órán belül be kell fejeződnie. Szükség esetén a hígított oldatos infúzió 2–8 °C-on legfeljebb 1 hónapig és a hűtésből való eltávolítását követően legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten további 72 óráig eltartható, beleértve az infúzió időtartamát.
6. Kizárólag steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő képességű, beépített infúziós filtert (pórusméret 0,2 mikrométer) tartalmazó infúziós szereléket használjon.
7. Minden injekciós üveg csak egyszeri alkalommal használható fel, és bármilyen fel nem használt gyógyszer megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Tárolás

A hígított oldatos infúzió legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten akár 72 óráig eltartható, beleértve az infúzió időtartamát. Amennyiben szükséges, a hígított infúziós oldat 2–8 °C-on legfeljebb 1 hónapig és a hűtésből való eltávolítását követően legfeljebb 30 °C-os szobahőmérsékleten további 72 óráig eltartható. Nem fagyasztható!

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eksunbi 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

usztekinumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ezt a betegtájékoztatót annak a személynek írták, aki a gyógyszert alkalmazza. Ha Ön olyan szülő vagy gondozó, aki az Eksunbi-t gyermeknek fogja adni, kérjük, körültekintően olvassa el az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Eksunbi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi?

Az Eksunbi hatóanyagként usztekinumabot, egy monoklonális antitestet tartalmaz. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, melyek a szervezetben lévő bizonyos fehérjéket felismerik, és azokhoz specifikusan kötődnek.

Az Eksunbi az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Eksunbi?

Az Eksunbi-t a következő gyulladásos betegségek kezelésére használják:

- plakkos pikkelysömör – felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél,
- pikkelysömörös ízületi gyulladás – felnőtteknél,
- közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegség – felnőtteknél,
- közepesen súlyos vagy súlyos kifehélyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) – felnőtteknél.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pikkelysömör egy bőrelváltozás, mely a bőrt és a körmöket érintő gyulladást okoz. Az Eksunbi csökkenteni fogja a gyulladást és a betegség más jeleit.

Az Eksunbi-t olyan felnőtt betegek közepes fokú vagy súlyos plakkos pikkelysömörének kezelésére használják, akik nem használhatnak ciklosporint, metotrexátot vagy fényterápiát, vagy akiknél ezek a kezelések nem voltak hatásosak.

Az Eksunbi-t olyan 6 éves és idősebb, közepesen súlyos, súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák, akik nem viselik el a fototerápiát vagy az egyéb, a szervezet egészén alkalmazott kezeléseket, vagy azoknál, akiknél ezek a kezelések hatástalanok voltak.

Pikkelysömörös ízületi gyulladás

A pikkelysömörös ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége, mely általában együtt jár a pikkelysömörrel. Ha aktív pikkelysömörös ízületi gyulladása van, akkor Önnek először más gyógyszereket fognak adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, akkor Önnek adhatnak Eksunbi-t, hogy:

- csökkenjenek a betegsége által okozott jelek és tünetek,
- javuljon az Ön fizikai állapota,
- lassuljon az Ön ízületeinek károsodása.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnek kolitisz ulcerózása van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Eksunbi-t

- **ha allergiás (túlérzékeny) az usztekinumabra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha aktív fertőzése van**, melyet kezelőorvosa jelentősnek gondol.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa minden kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy Ön mennyire van jól. Minden kezelés előtt feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen betegsége van. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nemrégiben olyanvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná az Eksunbi-t, kezelőorvosa meg fogja Önt vizsgálni és egy tüdőgümőkórt kimutató vizsgálatot fog végezni. Amennyiben a kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Ön ki van téve tüdőgümőkór kockázatának, gyógyszert adhat ennek kezelésére.

A súlyos mellékhatások figyelése

Az Eksunbi súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket. Az Eksunbi alkalmazása alatt figyelnie kell bizonyos betegségek jeleire. Ezeknek a mellékhatásoknak a teljes listáját lásd a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” fejezetben.

Az Eksunbi alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának:

- **ha Önnek bármikor allergiás reakciója volt usztekinumabra.** Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos ebben.

- **ha Önnek bármikor bármilyen típusú rákja volt** - az usztekinumabhoz hasonló immunszuppresszánsok gyengítik a védekezőrendszer egy részét. Ez fokozhatja a rák kockázatát.
- **ha Önnek a pikkelysömört más biológiai gyógyszerekkel (olyan gyógyszer, amit biológiai eredetű anyagból állítanak elő és rendszerint injekcióban adják) kezeltek** – a rákos daganat kialakulásának kockázata magasabb lehet.
- **ha Önnek fertőzése van vagy nemrég fertőzése volt.**
- **ha Önnek bármilyen új vagy változó bőrelváltozásai vannak** a pikkelysömörös területeken belül vagy az ép bőrön.
- **ha Ön egyéb, pikkelysömör-ellenes és/vagy pikkelysömörös ízületi gyulladás-ellenes kezelést kap** – ilyen például egy másik immunszuppresszáns vagy a fototerápia (amikor szervezetét speciális ultraibolya (UV) sugárzással kezelik). Ezek a kezelések szintén gyengíthetik a védekezőrendszer egy részét. Ezeknek a kezeléseknél usztekinumabbal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Azonban lehetséges, hogy ez fokozhatja egy gyengébb védekezőrendszerrel összefüggő betegségek kockázatát.
- **ha Ön allergiás betegségek kezelésére injekciót kap vagy bármikor kapott** – nem ismert, hogy az usztekinumab hatással lehet-e erre.
- **ha Ön 65 éves vagy idősebb** – nagyobb valószínűséggel kaphat el fertőzéseket.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával mielőtt az Eksunbi-t használja.

Az usztekinumab-kezelés alatt néhány betegnél lupusz-szerű reakciókat észleltek, köztük a bőr lupusát vagy lupusz-szerű tünetcsoportot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha napfénynek kitett bőrtületeken vagy ízületi fájdalommal együtt vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütést észlel, olykor sötétebb szegéllyel.

Szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók) eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegeknél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnek a szívbetegség és az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázati tényezőit, annak biztosítása érdekében, hogy azok megfelelő módon kezelve legyenek. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha Önnek mellkasi fájdalom, gyengeség vagy a teste egyik oldalán érzékszavar alakul ki, ha az arca lebénul, vagy ha beszédzavar vagy látászavar alakul ki Önnek.

Gyermekek és serdülők

Az usztekinumab alkalmazása nem ajánlott 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél, vagy a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban, Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert ebben a korcsoportban még nem vizsgálták azt.

Egyéb gyógyszerek, oltások és az Eksunbi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. Az Eksunbi-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával az Eksunbi-kezelésről, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kap, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint amilyen a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák). Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások nem javasoltak az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhesség alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve tervezni a gyermekvállalást, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

- Nem észlelték fejlődési rendellenességek nagyobb kockázatát azoknál a csecsemőknél, akik az anyaméhben az usztekíniumab hatásainak voltak kitéve. Az usztekíniumab terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért az usztekíniumab alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.
- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért az usztekíniumab használatakor és a legutolsó usztekíniumab-kezelés után legalább 15 hétig megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodnia.
- Az Eksunbi képes a méhlepényen keresztül átjutni a meg nem született gyermekbe. Ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, gyermekénél magasabb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata.
- Fontos, hogy mondja el gyermeke kezelőorvosának és a többi egészségügyi szakembernek is, ha Ön a terhessége alatt Eksunbi-t kapott, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kapna. Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások, mint például a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák) nem javasolt az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.
- Az usztekíniumab nagyon kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatást tervez. Önnek és a kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptatni fog vagy az usztekíniumabot használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az usztekíniumab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Eksunbi poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,02 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként (1 ml), ami megfelel 0,02 mg/0,5 ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Eksunbi-t?

Az Eksunbi olyan orvos irányítása és felügyelete alatt történő alkalmazásra való, aki jártas azoknak a betegségeknek a kezelésében, amelyekben az Eksunbi javallott.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mikor kell az injekciókat megkapnia és mikor vannak az ellenőrző vizsgálatok.

Mennyi Eksunbi-t adnak be

Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi Eksunbi-t kell alkalmaznia, és mennyi ideig.

18 éves vagy idősebb felnőttek

Pikkelysömör és pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás

- Az ajánlott kezdő adag 45 mg Eksunbi. A 100 kilogrammnál (kg) nagyobb testtömegű betegek a 45 mg helyett 90 mg-os adaggal kezhetnek.
- A kezdő adag után a következő adag 4 hét múlva, majd 12 hetenként lesz. Az ezt követő adagok általában megegyeznek a kezdő adaggal.

Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza

- A kezelés alatt az első, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os adag Eksunbi-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek, egy cseppinfúzióban a karjába (intravénás infúzió). A kezdő adag után a következő, 90 mg-os adag Eksunbi-t 8 hét múlva fogja megkapni, majd ezt követően 12 hetente, egy, a bőre alá adott injekcióban (szubkután).
- A betegek egy részénél a bőr alá adott első injekció után lehet, hogy a 90 mg Eksunbi-t 8 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mikor kell megkapnia a következő adagot.

Pikkelysömör

- ## Hogyan adják be az Eksunbi-t?

- Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban.

Ha túl sok Eksunbi-t alkalmazott vagy kapott, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejt egy adagot, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Az usztekinumab alkalmazásának abbahagyása nem veszélyes. Azonban, ha abbahagyja, tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Néhány betegnél súlyos mellékhatások lehetnek, amik sürgős kezelést igényelhetnek.

Allergiás reakciók – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy kérjen sürgős orvosi segítséget, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- 80

- arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat.
- Az allergiás reakció gyakori jele a bőrkíütés és a csalánkiütés (ez 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ritkán a tüdőt érintő allergiás reakciókról és a tüdő gyulladásáról számoltak be az usztekinumabot kapó betegeknél. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek alakulnak ki, mint a köhögés, légszomj és láz.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a továbbiakban Ön nem alkalmazhatja az Eksunbi-t.

Fertőzések – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- Gyakoriak az orr vagy torok fertőzései és a megfázás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakoriak a mellkas fertőzései (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori a bőr alatti szövet gyulladása (cellulitisz) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori az övsömör (egy fájdalmas, felhólyagosodással járó kiütés) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Az usztekinumab hatására előfordulhat, hogy kevésbé tud megküzdeni a fertőzésekkel. Bizonyos fertőzések súlyossá válhatnak, és ezek közé vírusok, gombák, baktériumok (beleértve a tuberkulózist is) vagy paraziták által okozott fertőzések tartozhatnak, beleértve olyan fertőzéseket is, amelyek főként a legyengült immunrendszerű embereknél fordulnak elő (opportunist fertőzések). Az agy (agyvelőgyulladás, agyhártyagyulladás), a tüdő és a szem opportunist fertőzéseiről számoltak be az usztekinumab-kezelést kapó betegeknél.

Figyelnie kell a fertőzések jeleit az usztekinumab alkalmazása alatt. Ezek közé tartoznak:

- láz, influenzaszerű tünetek, éjszakai izzadás, fogyás,
- fáradtságérzés vagy légszomj, nem múló köhögés,
- meleg, vörös és fájdalmas bőr, vagy hólyagokkal járó fájdalmas bőrkíütés,
- vizeléskor jelentkező égő érzés,
- hasmenés,
- látászavar vagy látásvesztés,
- fejfájás, tarkókötöttség, fényérzékenység, hányinger vagy zavartság.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a fertőzés bármelyik jelét észleli ezek közül. Ezek lehetnek például mellkasi fertőzések, bőrfertőzések, övsömör vagy opportunist fertőzések jelei, melyeknek súlyos szövődményei alakulhatnak ki. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan fertőzése van, ami nem múlik el, vagy visszatér. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a fertőzés elmúlásáig Ön nem alkalmazhatja az usztekinumabot. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nyílt seb vagy vágás van a testén, mert ezek elfertőződhetnek.

Bőrhámlás – a bőrvörösség és hámlás fokozódása a test nagyobb felületén súlyos bőrjelenségek, mint eritrodermiás pszoriázis vagy exfoliatív pszoriázis tünetei lehetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

További mellékhatások

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- hányinger,
- hányás,
- fáradtságérzés,
- szédülés,
- fejfájás,

- viszketés,
- hátfájdalom, izomfájdalom vagy ízületi fájdalom,
- torokgyulladás,
- az injekció beadási helyének kivörösödése és fájdalma,
- orrmelléküreg-fertőzés.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fogfertőzés,
- élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés,
- depresszió,
- orrdugulás,
- vérzés, véraláfutás, tömött terület, duzzanat és viszketés az injekció beadásának helyén,
- gyengeség,
- lógó szemhéjak és petyhüdt izmok az arc egyik oldalán (arcidegbénulás vagy Bell-féle bénulás), amely általában átmeneti,
- a pikkelysömör változása, kivörösödés és új, apró, sárga vagy fehér bőrhólyagok, melyet néha láz kísér (pusztulózus pikkelysömör),
- hámdarabok leválása a bőrrel (bőrhámlás),
- faggyúmirigy-gyulladás.

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr vörössége és hámlása nagyobb testfelületen, amely viszkető vagy fájdalmas lehet (exfoliatív dermatitisz). Néha hasonló tünetek jelenhetnek meg a pszoriázis tünettípusainak természetes változásakor (eritrodermiás pszoriázis).
- A kis véregek gyulladása, ami kis vörös vagy lila dudorokkal járó bőrkiütéshez, lázhoz vagy ízületi fájdalomhoz vezethet (vaszkulitisz).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr felhólyagosodása, ami kivörösödéssel, viszketéssel és fájdalommal járhat (bullózus pemfigoid).
- A bőr lupusza vagy lupusz-szerű tünetcsoport (napfénynek kitett bőrtételeken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
- Ha szükséges, az egyes Eksunbi előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten is tárolhatók, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 1 hónapig, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyre a hűtőszekrényből történő első kivétel időpontját. Ennek az időszaknak a végén a készítmény visszatehető a hűtőbe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 1 hónapon belül vagy az eredetileg megadott lejáratú időpontban, amelyik időpont előbb bekövetkezik.
- Ne rázza az Eksunbi előretöltött fecskendőket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy lebegő idegen részecskék láthatók benne (lásd még 6. pont „Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták.

Az Eksunbi csak egyszeri használatra szolgál. A fecskendőben megmaradó készítményt ki kell dobni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz az Eksunbi?**

- A készítmény hatóanyaga usztekinumab. 45 mg usztekinumabot tartalmaz 0,5 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E 433), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eksunbi tiszta, színtelen-halványsárga injekciós oldat. Az oldat tartalmazhat néhány átlátszó vagy fehér fehérjeszemcsét. Az Eksunbi 1 egyadagos, 1 ml-es előretöltött üvegfecskendőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. 45 mg usztekinumab 0,5 ml injekciós oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nyomunkövethetőség:

A biológiai készítmények könnyebb nyomunkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási léfelszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

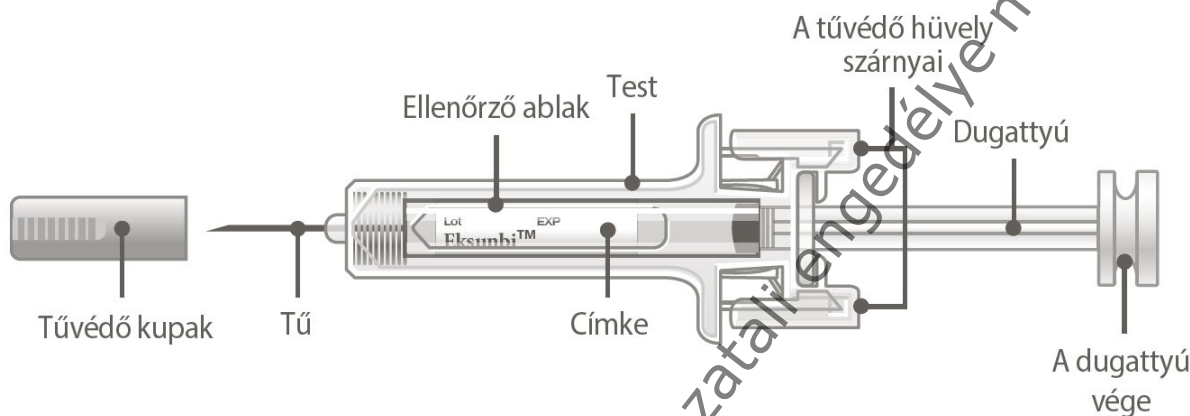
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Útmutató az alkalmazáshoz

A kezelés megkezdésekor egészségügyi szakember fog segíteni Önnek az első injekció beadásánál. Azonban Ön és kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön saját magának beadhatja az Eksunbi injekciót. Ha ez történik, oktatást kap arról, hogyan kell beadni az Eksunbi injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az öninjekciózással kapcsolatban.

- Ne keverje az Eksunbi-t más injekciós folyadékokkal.
- Ne rázza az Eksunbi előretöltött fecskendőket, mert az erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert. Ne használja a gyógyszert, ha az erősen fel volt rázva.

Az 1. ábra megmutatja, hogyan néz ki az előretöltött fecskendő.



1. ábra

1. Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát és készítse elő az anyagokat:

Az előretöltött fecskendő használatra történő előkészítése

- Vegye ki az előretöltött fecskendő(ke)t a hűtőszekrényből. A dobozból kivéve hagyja állni az előretöltött fecskendőt kb. fél óráig. Ez lehetővé teszi, hogy a folyadék az injekciózáshoz szükséges megfelelő hőmérsékletűre (szobahőmérsékletűre) melegedjen. Semmilyen más módon ne melegítse fel az előretöltött fecskendőt (például ne melegítse mikrohullámú sütőben vagy forró vízben). Mialatt hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen, ne távolítsa el a fecskendő tűjének védőkupakját.
- Az előretöltött fecskendőt a fecskendőtestnél úgy fogja meg, hogy a védőkupakkal ellátott tű felfelé mutasson.
- Ne fogja meg a dugattyú végét, a dugattyút, a tűvédő hüvely szárnyait vagy a tűvédő kupakot.
- Az eljárás közben egyszer se húzza vissza a dugattyút.
- Ne távolítsa el az előretöltött fecskendőről a tűvédőt, amíg erre vonatkozó utasítást nem kap.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendő(ke)t, hogy meggyőződjön a következőkről:

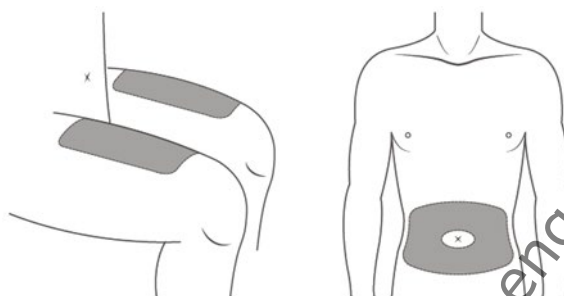
- az előretöltött fecskendők száma és a hatáserősség megfelelő:
 - ha adagja 45 mg, egy 45 mg-os előretöltött fecskendő Eksunbi-t fog kapni;
 - ha adagja 90 mg, két 45 mg-os előretöltött fecskendő Eksunbi-t fog kapni és két injekciót kell saját magának beadnia. Ezekhez az injekciókhoz válasszon két különböző helyet (pl. egyik injekció a jobb combba, másik injekció a bal combba), és adja be egyiket a másik után.
- ez a megfelelő gyógyszer;
- lejárat ideje nem múlt el;
- az előretöltött fecskendő nem sérült;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat tiszta, illetve színtelen-halványsárga;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem színeződött el, nem zavaros és nem tartalmaz idegen részecskéket;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem fagyott meg.

Készítsen elő mindent, amire szüksége van, és tegye egy tiszta felületre. Ideértendők a fertőtlenítő kendők, vattapamacs vagy gézlap és egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartály.

2. Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét:

Válassza ki az injekció beadási helyét (lásd 2. ábra).

- Az Eksunbi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni.
- A beadásra alkalmas hely a comb felső része vagy a has tájéka, legalább 5 cm-re a köldöktől.
- Ha lehet, ne olyan bőrterületre adja, amelyet érint a pikkelysömör.
- Ha valaki segít Önnek az injekció beadásában, az injekció beadási helyeként választhatja a felkart is.



*A szürkével jelzett területek ajánlottak az injekciózásra

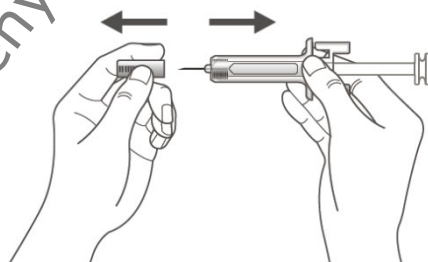
2. ábra

Készítse elő az injekció beadási helyét

- Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
- Fertőtlenítő kendővel törölje le az injekció beadásának helyén a bőrt.
- Az injekció beadása előtt **ne** érintse már meg újra ezt a területet.
- **Ne** legyezze és **ne** fújja a tiszta területet.

3. Távolítsa el a tűvédő kupakot (lásd 3. ábra):

- A tűvédő kupakot csak akkor távolítsa el, ha készen áll az öninjekciózásra.
- Vegye fel az előretöltött fecskendőt, és egyik kezével fogja meg a fecskendő testét.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és dobja el. Eközben ne érintse meg a dugattyút.



3. ábra

- Az előretöltött fecskendőben légbuborékot vagy a tű végén egy csepp folyadékot észlelhet. Mindkettő normális jelenség, és nem szükséges azokat eltávolítani.
- Ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy az bármilyen felülethez hozzáérjen.
- Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő nélkül leesett. Ha ilyen történik, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A tűvédő kupak eltávolítása után azonnal injekciózza be az adagot.

4. Injekciózza be az adagot:

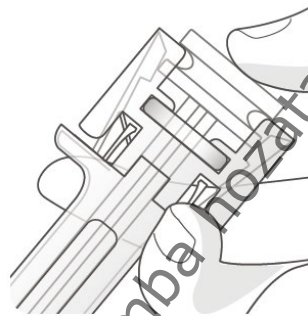
- Fogja egyik keze középső és a mutatóujja közé az előretöltött fecskendőt, hüvelykujját pedig helyezze a dugattyú végének tetejére. A másik kezével finoman csippentse össze a megtisztított bőrt a hüvelykujja és a mutatóujja közé. Ne szorítsa erősen.

- Az eljárás közben egyszer se húzza vissza a dugattyút.
- Egyszeri és gyors mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe (lásd 4. ábra).



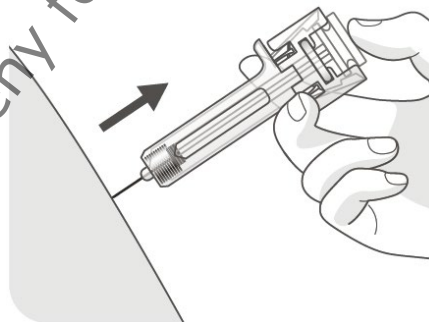
4. ábra

- A teljes gyógyszer mennyiséget adja be úgy, hogy addig nyomja a dugattyút, ameddig a dugattyú vége teljesen a tűvédő hüvely szárnyai közé kerül (lásd 5. ábra).



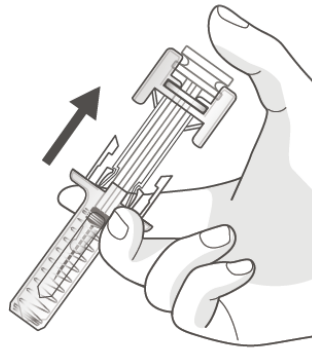
5. ábra

- Ha a dugattyút teljesen benyomta, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 6. ábra).



6. ábra

- Lassan vegye le hüvelykujját a dugattyú végéről, és engedje, hogy az üres fecskendő felfelé mozduljon, és a tűt teljesen befedje a tűvédő, ahogy azt a 7. ábra mutatja.



7. ábra

5. Az injekciózás után:

- Az injekció beadása után szorítson néhány másodpercig fertőtlenítő kendőt az injekció helyére.
- Az injekció beadás helyén kis mennyiségű vér vagy folyadék lehet, ez normális.
- Vattapamacsot vagy gézt szoríthat az injekció beadásának helyére, és várjon 10 másodpercet.
- Ne dörzsölje a bőrt az injekció beadási helyén. Ha szükséges, kis ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadásának a helyét.

6. Megsemmisítés:

- Helyezze a használt fecskendőket az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba (lásd 8. ábra). Saját biztonsága és egészsége, illetve mások biztonsága érdekében soha ne használja újra a fecskendőt. A tartályt a helyi előírások szerint dobja ki.
- A fertőtlenítő kendőket és egyéb eszközöket eldobhatja a saját szemetes edényébe.



8. ábra

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Eksunbi 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

usztekinumab

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

Ezt a betegájékoztatót annak a személynek írták, aki a gyógyszert alkalmazza. Ha Ön olyan szülő vagy gondozó, aki az Eksunbi-t gyermeknek fogja adni, kérjük, körültekintően olvassa el az alábbi információkat.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Eksunbi-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Eksunbi?

Az Eksunbi hatóanyagként usztekinumabot, egy monoklonális antitestet tartalmaz. A monoklonális antitestek olyan fehérjék, melyek a szervezetben lévő bizonyos fehérjéket felismerik, és azokhoz specifikusan kötődnek.

Az Eksunbi az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Eksunbi?

Az Eksunbi-t a következő gyulladásos betegségek kezelésére használják:

- plakkos pikkelysömör – felnőtteknél és 6 éves és idősebb gyermekeknél,
- pikkelysömörös ízületi gyulladás – felnőtteknél,
- közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegség – felnőtteknél,
- közepesen súlyos vagy súlyos kifeléyesedő vastagbélgyulladás (kolitisz ulceróza) – felnőtteknél.

Plakkos pikkelysömör

A plakkos pikkelysömör egy bőrelváltozás, mely a bőrt és a körmöket érintő gyulladást okoz. Az Eksunbi csökkenteni fogja a gyulladást és a betegség más jeleit.

Az Eksunbi-t olyan felnőtt betegek közepes fokú vagy súlyos plakkos pikkelysömörének kezelésére használják, akik nem használhatnak ciklosporint, metotrexátot vagy fényterápiát, vagy akiknél ezek a kezelések nem voltak hatásosak.

Az Eksunbi-t olyan 6 éves és idősebb, közepesen súlyos, súlyos plakkos pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél alkalmazzák, akik nem viselik el a fototerápiát vagy az egyéb, a szervezet egészén alkalmazott kezeléseket, vagy azoknál, akiknél ezek a kezelések hatástalanok voltak.

Pikkelysömörös ízületi gyulladás

A pikkelysömörös ízületi gyulladás az ízületek gyulladásos betegsége, mely általában együtt jár a pikkelysömörrel. Ha aktív pikkelysömörös ízületi gyulladása van, akkor Önnek először más gyógyszereket fognak adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre akkor Önnek adhatnak Eksunbi-t, hogy:

- csökkenjenek a betegsége által okozott jelek és tünetek,
- javuljon az Ön fizikai állapota,
- lassuljon az Ön ízületeinek károsodása.

Crohn-betegség

A Crohn-betegség a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnek Crohn-betegsége van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

Kolitisz ulceróza

A kolitisz ulceróza a bél egy gyulladásos betegsége. Ha Önnek kolitisz ulcerózása van, először más gyógyszereket fognak Önnek adni. Ha Ön nem reagál elég jól ezekre a gyógyszerekre, vagy szervezete nem tűri azok alkalmazását, a betegség okozta jelek és tünetek enyhítésére Eksunbi-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók az Eksunbi alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Eksunbi-t

- **ha allergiás (túlérzékeny) az usztekinumabra** vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére,
- **ha aktív fertőzése van**, melyet kezelőorvosa jelentősnek gondol.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Eksunbi alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Kezelőorvosa minden kezelés előtt ellenőrizni fogja, hogy Ön mennyire van jól. Minden kezelés előtt feltétlenül mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen betegsége van. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nemrégiben olyanvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná az Eksunbi-t, kezelőorvosa meg fogja Önt vizsgálni, és egy tüdőgümőkórt kimutató vizsgálatot fog végezni. Amennyiben a kezelőorvosa úgy gondolja, hogy Ön ki van téve tüdőgümőkór kockázatának, gyógyszert adhat ennek kezelésére.

A súlyos mellékhatások figyelése

Az Eksunbi súlyos mellékhatásokat okozhat, beleértve az allergiás reakciókat és a fertőzéseket. Az Eksunbi alkalmazása alatt figyelnie kell bizonyos betegségek jeleire. Ezeknek a mellékhatásoknak a teljes listáját lásd a 4. pontban, a „Súlyos mellékhatások” fejezetben.

Az Eksunbi alkalmazása előtt mondja el kezelőorvosának:

- **ha Önnek bármikor allergiás reakciója volt usztekinumabra.** Kérdezze meg kezelőorvosát, ha nem biztos ebben.

- **ha Önnek bármikor bármilyen típusú rákja volt** - az usztekinumabhoz hasonló immunszuppresszánsok gyengítik a védekezőrendszer egy részét. Ez fokozhatja a rák kockázatát.
- **ha Önnél a pikkelysömört más biológiai gyógyszerekkel (olyan gyógyszer, amit biológiai eredetű anyagból állítanak elő és rendszerint injekcióban adják) kezelték** – a rákos daganat kialakulásának kockázata magasabb lehet.
- **ha Önnek fertőzése van vagy nemrég fertőzése volt.**
- **ha Önnek bármilyen új vagy változó bőrelváltozásai vannak** a pikkelysömörös területeken belül vagy az ép bőrön.
- **ha Ön egyéb, pikkelysömör-ellenes és/vagy pikkelysömörös ízületi gyulladás-ellenes kezelést kap** – ilyen például egy másik immunszuppresszáns vagy a fototerápia (amikor szervezetét speciális ultraibolya (UV) sugárzással kezelik). Ezek a kezelések szintén gyengíthetik a védekezőrendszer egy részét. Ezeknek a kezeléseknél usztekinumabbal való együttes alkalmazását nem vizsgálták. Azonban lehetséges, hogy ez fokozhatja egy gyengébb védekezőrendszerrel összefüggő betegségek kockázatát.
- **ha Ön allergiás betegségek kezelésére injekciót kap vagy bármikor kapott** – nem ismert, hogy az usztekinumab hatással lehet-e erre.
- **ha Ön 65 éves vagy idősebb** – nagyobb valószínűséggel kaphat el fertőzéseket.

Ha bizonytalan, hogy a fentiek bármelyike vonatkozik-e Önre, beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészával mielőtt az Eksunbi-t használja.

Az usztekinumab-kezelés alatt néhány betegnél lupusz-szerű reakciókat észleltek, köztük a bőr lupusát vagy lupusz-szerű tünetcsoportot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha napfénynek kitett bőrtületeken vagy ízületi fájdalommal együtt vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütést észlel, olykor sötétebb szegéllyel.

Szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és agyi érkatasztrófa (sztrók) eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegeknél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a szívbetegség és az agyi érkatasztrófa (sztrók) kockázati tényezőit, annak biztosítása érdekében, hogy azok megfelelő módon kezelve legyenek. Azonnal kérjen orvosi segítséget, ha Önnél mellkasi fájdalom, gyengeség vagy a teste egyik oldalán érzékszavar alakul ki, ha az arca lebénul, vagy ha beszédzavar vagy látászavar alakul ki Önnél.

Gyermekek és serdülők

Az usztekinumab alkalmazása nem ajánlott 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél, vagy a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban, Crohn-betegségben vagy kolitisz ulcerózában szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél és serdülőknél, mert ebben a korcsoportban még nem vizsgálták azt.

Egyéb gyógyszerek, oltások és az Eksunbi

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. Az Eksunbi-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával az Eksunbi-kezelésről, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kap, beleértve az élő kórokozót tartalmazó védőoltásokat is, mint amilyen a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák). Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások nem javasoltak az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhesség alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve tervezni a gyermekvállalást, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.

- Nem észlelték fejlődési rendellenességek nagyobb kockázatát azoknál a csecsemőknél, akik az anyaméhben az usztekinumab hatásainak voltak kitéve. Az usztekinumab terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért az usztekinumab alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.
- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért az usztekinumab használatakor és a legutolsó usztekinumab-kezelés után legalább 15 hétig megfelelő fogamzásgátlásról kell gondoskodnia.
- Az Eksunbi képes a méhlepényen keresztül átjutni a meg nem született gyermekbe. Ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, gyermekénél magasabb lehet a fertőzés kialakulásának kockázata.
- Fontos, hogy mondja el gyermeke kezelőorvosának és a többi egészségügyi szakembernek is, ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, mielőtt a gyermek bármilyen védőoltást kapna. Az élő kórokozót tartalmazó védőoltások, mint például a BCG-oltás (a tuberkulózis megelőzésére alkalmazzák) nem javasolt az Ön gyermeke számára a születés utáni első tizenkét hónapban, ha Ön terhessége alatt Eksunbi-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.
- Az usztekinumab nagyon kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatást tervez. Önnek és a kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptatni fog vagy az usztekinumabot használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az usztekinumab nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

Az Eksunbi poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,04 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz előretöltött fecskendőnként (1 ml), ami megfelel 0,04 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciót okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni az Eksunbi-t?

Az Eksunbi olyan orvos irányítása és felügyelete alatt történő alkalmazásra való, aki jártas azoknak a betegségeknek a kezelésében, amelyekben az Eksunbi javallott.

A gyógyszert mindig a kezelőorvos által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy mikor kell az injekciókat megkapnia és mikor vannak az ellenőrző vizsgálatok.

Mennyi Eksunbi-t adnak be

Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi Eksunbi-t kell alkalmaznia, és mennyi ideig.

18 éves vagy idősebb felnőttek

Pikkelysömör és pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás

- Az ajánlott kezdő adag 45 mg Eksunbi. A 100 kilogrammnál (kg) nagyobb testtömegű betegek a 45 mg helyett 90 mg-os adaggal kezhetnek.
- A kezdő adag után a következő adag 4 hét múlva, majd 12 hetenként lesz. Az ezt követő adagok általában megegyeznek a kezdő adaggal.

Crohn-betegség vagy kolitisz ulceróza

- A kezelés alatt az első, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os adag Eksunbi-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek, egy cseppinfúzióban a karjába (intravénás infúzió). A kezdő adag után a következő, 90 mg-os adag Eksunbi-t 8 hét múlva fogja megkapni, majd ezt követően 12 hetente, egy, a bőre alá adott injekcióban (szubkután).
- A betegek egy részénél a bőr alá adott első injekció után lehet, hogy a 90 mg Eksunbi-t 8 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mikor kell megkapnia a következő adagot.

6 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők

Pikkelysömör

- Az Eksunbi nem javallt plakkos pikkelysömörben szenvedő, 60 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők részére, mivel az Eksunbi kizárólag 45 mg-os és 90 mg-os szubkután injekcióhoz való előretöltött fecskendőként áll rendelkezésre. Ezért, ha ettől eltérő adagra van szükség, más, az adagoláshoz megfelelő kiszerezésű usztekinumab-tartalmú készítményt kell alkalmazni.
- Kezelőorvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot, beleértve azt az Eksunbi mennyiséget (térfogatot) is, amit be kell fecskendezni, hogy a helyes adagot kapja meg. Az, hogy Önnek mi a helyes adag, attól függ, hogy az egyes adagok beadásának időpontjában mekkora az Ön testtömege.
- Ha az Ön testtömege 60 kg és 100 kg közé esik, a javasolt adag 45 mg Eksunbi.
- Ha az Ön testtömege több mint 100 kg, a javasolt adag 90 mg Eksunbi.
- A kezdő adag után a következő adagot 4 hét múlva, majd azt követően 12 hetente fogja megkapni.

Hogyan adják be az Eksunbi-t

- Az Eksunbi-t injekciószerűen adják a bőre alá (szubkután). A kezelése elején orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be az Eksunbi injekciót.
- Azonban Ön és kezelőorvosa dönthetnek úgy, hogy Ön saját magának adja be az Eksunbi-t. Ebben az esetben oktatást kap arról, hogyan kell beadni önmagának az Eksunbi injekciót.
- Az Eksunbi injekció beadására vonatkozó útmutatásért lásd ennek a tájékoztatónak a végén az „Útmutató az alkalmazáshoz” című fejezetet.

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az injekció saját magának történő beadásával kapcsolatban.

Ha az előírtnál több Eksunbi-t alkalmazott

Ha túl sok Eksunbi-t alkalmazott vagy kapott, azonnal forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Mindig vigye magával a gyógyszer dobozát, még akkor is, ha üres.

Ha elfelejtette alkalmazni az Eksunbi-t

Ha elfelejt egy adagot, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez. Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Eksunbi alkalmazását

Az usztekinumab alkalmazásának abbahagyása nem veszélyes. Azonban, ha abbahagyja, tünetei visszatérhetnek.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

Néhány betegnél súlyos mellékhatások lehetnek, amik sürgős kezelést igényelhetnek.

Allergiás reakciók – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának vagy kérjen sürgős orvosi segítséget, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- Az usztekinumabot alkalmazóknál ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a súlyos allergiás reakció (anafilaxia). Jelek beleértve:
 - légzési vagy nyelési nehézség,
 - alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédülést okozhat,
 - arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat.

- Az allergiás reakció gyakori jele a bőrkiütés és a csalánkiütés (ez 100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Ritkán a tüdőt érintő allergiás reakciókról és a tüdő gyulladásáról számoltak be az usztekinumabot kapó betegeknek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha Önnél olyan tünetek alakulnak ki, mint a köhögés, légszomj és láz.

Ha Önnél súlyos allergiás reakció lép fel, kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a továbbiakban Ön nem alkalmazhatja az Eksunbi-t.

Fertőzések – ezek sürgős kezelést igényelhetnek. Azonnal mondja el kezelőorvosának, amennyiben a következő jelek közül bármelyiket észleli.

- Gyakoriak az orr vagy torok fertőzései és a megfázás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakoriak a mellkas fertőzései (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori a bőr alatti szövet gyulladása (cellulitisz) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- Nem gyakori az övsömör (egy fájdalmas, felhólyagosodással járó kiütés) (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).

Az usztekinumab hatására előfordulhat, hogy kevésbé tud megküzdeni a fertőzésekkel. Bizonyos fertőzések súlyossá válhatnak, és ezek közé vírusok, gombák, baktériumok (beleértve a tuberkulózist is) vagy paraziták által okozott fertőzések tartozhatnak, beleértve olyan fertőzéseket is, amelyek főként a legyengült immunrendszerű embereknél fordulnak elő (opportunist fertőzések). Az agy (agyvelőgyulladás, agyhártyagyulladás), a tüdő és a szem opportunist fertőzéseiről számoltak be az usztekinumab-kezelést kapó betegeknek.

Figyelnie kell a fertőzések jeleit az usztekinumab alkalmazása alatt. Ezek közé tartoznak:

- láz, influenzaszerű tünetek, éjszakai izzadás, fogyás,
- fáradtságérzés vagy légszomj, nem múló köhögés,
- meleg, vörös és fájdalmas bőr, vagy hólyagokkal járó fájdalmas bőrkiütés,
- vizeléskor jelentkező égő érzés,
- hasmenés,
- látászavar vagy látásvesztés,
- fejfájás, tarkókörtöttség, fényérzékenység, hányinger vagy zavartság.

Azonnal mondja el kezelőorvosának, ha a fertőzés bármelyik jelét észleli ezek közül. Ezek lehetnek például mellkasi fertőzések, bőrfertőzések, övsömör vagy opportunist fertőzések jelei, melyeknek súlyos szövődményei alakulhatnak ki. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen olyan fertőzése van, ami nem múlik el, vagy visszatér. Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy a fertőzés elmúlásáig Ön nem alkalmazhatja az usztekinumabot. Azt is mondja el kezelőorvosának, ha nyílt seb vagy vágás van a testén, mert ezek elfertőződhetnek.

Bőrhámlás – a bőrvörösség és hámlás fokozódása a test nagyobb felületén súlyos bőrjelenségek, mint az eritrodermiás pszoriázis vagy az exfoliatív pszoriázis tünetei lehetnek. Mondja el kezelőorvosának, amennyiben ezek közül a tünetek közül bármelyiket észleli.

További mellékhatások

Gyakori mellékhatás (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- hasmenés,
- hányinger,
- hányás,
- fáradtságérzés,
- szédülés,
- fejfájás,
- viszketés,

- hátfájdalom, izomfájdalom vagy ízületi fájdalom,
- torokgyulladás,
- az injekció beadási helyének kivörösödése és fájdalma,
- orrmelléküreg-fertőzés.

Nem gyakori mellékhatás (100 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- fogfertőzés,
- élesztőgombák okozta hüvelyi fertőzés,
- depresszió,
- orrdugulás,
- vérzés, véraláfutás, tömött terület, duzzanat és viszketés az injekció beadásának helyén,
- gyengeség,
- lógó szemhéjak és petyhüdt izmok az arc egyik oldalán (arcidegbénulás vagy Bell-féle bénulás), amely általában átmeneti,
- a pikkelysömör változása, kivörösödés és új, apró, sárga vagy fehér bőrhólyagok, melyet néha láz kísér (pusztulózus pikkelysömör),
- hámdarabok leválása a bőrrel (bőrhámlás),
- faggyúmirigy-gyulladás.

Ritka mellékhatás (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr vörössége és hámlása nagyobb testfelületen, amely viszkető vagy fájdalmas lehet (exfoliatív dermatitisz). Néha hasonló tünetek jelenhetnek meg a pszoriázis tünettípusainak természetes változásakor (eritrodermiás pszoriázis).
- A kis véregek gyulladása, ami kis vörös vagy lila dudorokkal járó bőrkiütéshez, lázhoz vagy ízületi fájdalomhoz vezethet (vaszkulitisz).

Nagyon ritka mellékhatás (10 000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet):

- A bőr felhólyagosodása, ami kivörösödéssel, viszketéssel és fájdalommal járhat (bullózus pemfigoid).
- A bőr lupusza vagy lupusz-szerű tünetcsoport (napfénynek kitett bőrtüneteken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Eksunbi-t tárolni?

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- A fénytől való védelem érdekében az előretöltött fecskendőt tartsa a dobozában.
- Ha szükséges, az egyes Eksunbi előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten is tárolhatók, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 1 hónapig, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyre a hűtőszekrényből történő első kivétel időpontját. Ennek az időszaknak a végén a készítmény visszatehető a hűtőbe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 1 hónapon belül vagy az eredetileg megadott lejáratú időpontban, amelyik időpont előbb bekövetkezik.
- Ne rázza az Eksunbi előretöltött fecskendőket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy lebegő idegen részecskék láthatók benne (lásd még 6. pont „Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták.

Az Eksunbi csak egyszeri használatra szolgál. A fecskendőben megmaradó készítményt ki kell dobni. Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**Mit tartalmaz az Eksunbi?**

- A készítmény hatóanyaga usztekinumab. 90 mg usztekinumabot tartalmaz 1 ml oldatot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: hisztidin, hisztidin-hidroklorid-monohidrát, poliszorbát 80 (E 433), szacharóz, injekcióhoz való víz.

Milyen az Eksunbi külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Eksunbi tiszta, színtelen-halványsárga injekciós oldat. Az oldat tartalmazhat néhány átlátszó vagy fehér fehérjeszemcsét. Az Eksunbi 1 egyadagos, 1 ml-es előretöltött üvegfecskendőt tartalmazó csomagolásban kerül forgalomba. 90 mg usztekinumab 1 ml injekciós oldatban, előretöltött fecskendőnként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja és a gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

Sandoz nv/sa
Tél/Tel: +32 2 722 97 97

България

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

Česká republika

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

Danmark/Norge/Ísland/Sverige

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Tel: +35699644126

Deutschland

Hexal AG
Tel: +49 8024 908 0

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz SAS
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd.
Tel: + 353 27 50077

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Nyomunkövethetőség:

A biológiai készítmények könnyebb nyomunkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási léfelszámát egyértelműen kell dokumentálni.

A beteg tájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: ÉÉÉÉ. hónap

Egyéb információforrások

A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

Nederland

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

Österreich

Sandoz GmbH
Tel: +43 5338 2000

Polska

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

Portugal

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

România

Sandoz Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

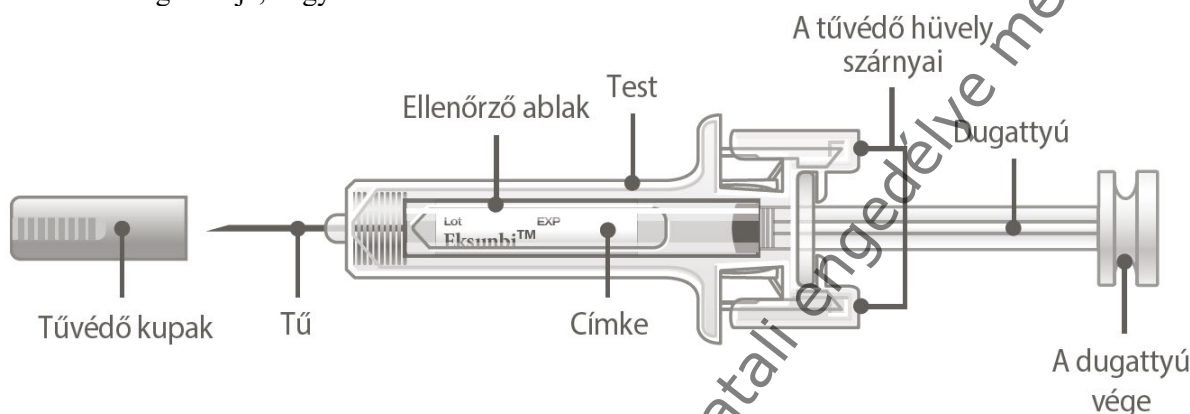
Sandoz A/S
Puh/Tel: +358 10 6133 400

Útmutató az alkalmazáshoz

A kezelés megkezdésekor egészségügyi szakember fog segíteni Önnek az első injekció beadásánál. Azonban Ön és kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Ön saját magának beadhatja az Eksunbi injekciót. Ha ez történik, oktatást kap arról, hogyan kell beadni az Eksunbi injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az öninjekciózással kapcsolatban.

- Ne keverje az Eksunbi-t más injekciós folyadékokkal.
- Ne rázza az Eksunbi előretöltött fecskendőket, mert az erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert. Ne használja a gyógyszert, ha az erősen fel volt rázva.

Az 1. ábra megmutatja, hogyan néz ki az előretöltött fecskendő.



1. ábra

1. Ellenőrizze az előretöltött fecskendők számát és készítse elő az anyagokat:

Az előretöltött fecskendő használatra történő előkészítése

- Vegye ki az előretöltött fecskendő(ke)t a hűtőszekrényből. A dobozból kivéve hagyja állni az előretöltött fecskendőt kb. fél óráig. Ez lehetővé teszi, hogy a folyadék az injekciózáshoz szükséges megfelelő hőmérsékletűre (szobahőmérsékletűre) melegedjen. Semmilyen más módon ne melegítse fel az előretöltött fecskendőt (például ne melegítse mikrohullámú sütőben vagy forró vízben). Mialatt hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen, ne távolítsa el a fecskendő tűjének védőkupakját.
- Az előretöltött fecskendőt a fecskendőtestnél úgy fogja meg, hogy a védőkupakkal ellátott tű felfelé mutasson.
- Ne fogja meg a dugattyú végét, a dugattyút, a tűvédő hüvely szárnyait vagy a tűvédő kupakot.
- Az eljárás közben egyszer se húzza vissza a dugattyút.
- Ne távolítsa el az előretöltött fecskendőről a tűvédőt, amíg erre vonatkozó utasítást nem kap.

Ellenőrizze az előretöltött fecskendő(ke)t, hogy meggyőződjön a következőkről:

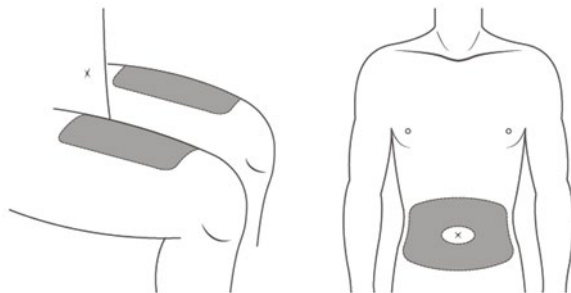
- az előretöltött fecskendők száma és a hatáserősség megfelelő:
 - ha adagja 90 mg, egy 90 mg-os előretöltött fecskendő Eksunbi-t fog kapni.
- ez a megfelelő gyógyszer;
- lejáratí-ideje nem múlt el;
- az előretöltött fecskendő nem sérült;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat tiszta, illetve színtelen-halványsárga;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem színeződött el, nem zavaros és nem tartalmaz idegen részecskéket;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem fagyott meg.

Készítsen elő mindent, amire szüksége van, és tegye egy tiszta felületre. Ideértendők a fertőtlenítő kendők, vattapamacs vagy gézlap és egy, az éles eszközök eldobására szolgáló tartály.

2. Válassza ki és készítse elő az injekció beadási helyét:

Válassza ki az injekció beadási helyét (lásd 2. ábra).

- Az Eksunbi-t a bőr alá (szubkután) kell beadni.
- A beadásra alkalmas hely a comb felső része vagy a has tájéka, legalább 5 cm-re a köldöktől.
- Ha lehet, ne olyan bőrterületre adja, amelyet érint a pikkelysömör.
- Ha valaki segít Önnek az injekció beadásában, az injekció beadási helyeként választhatja a felkart is.



*A szürkével színezett területek ajánlottak az injekciózásra.

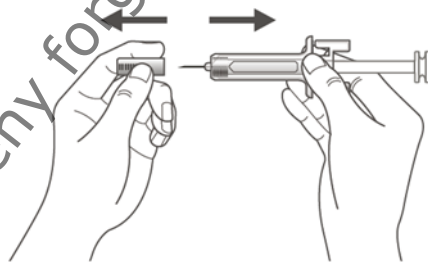
2. ábra

Készítse elő az injekció beadási helyét

- Szappannal és meleg vízzel alaposan mosson kezet.
- Fertőtlenítő kendővel törölje le az injekció beadásának helyén a bőrt.
- Az injekció beadása előtt **ne** érintse már meg újra ezt a területet.
- **Ne** legyezze és **ne** fújja a tiszta területet.

3. Távolítsa el a tűvédő kupakot (lásd 3. ábra):

- A tűvédő kupakot csak akkor távolítsa el, ha készen áll az öninjekciózásra.
- Vegye fel az előretöltött fecskendőt, és egyik kezével fogja meg a fecskendő testét.
- Egyenesen húzza le a tűvédő kupakot, és dobja el. Eközben ne érintse meg a dugattyút.



3. ábra

- Az előretöltött fecskendőben légbuborékot vagy a tű végén egy csepp folyadékot észlelhet. Mindkettő normális jelenség, és nem szükséges azokat eltávolítani.
- Ne érintse meg a tűt, és ne engedje, hogy az bármilyen felülethez hozzáérjen.
- Ne használja az előretöltött fecskendőt, ha a tűvédő nélkül leesett. Ha ilyen történik, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- A tűvédő kupak eltávolítása után azonnal injekciózza be az adagot.

4. Injekciózza be az adagot:

- Fogja egyik keze középső és a mutatóujja közé az előretöltött fecskendőt, hüvelykujját pedig helyezze a dugattyú végének tetejére. A másik kezével finoman csippentse össze a megtisztított bőrt a hüvelykujja és a mutatóujja közé. Ne szorítsa erősen.
- Az eljárás közben egyszer se húzza vissza a dugattyút.
- Egyszeri és gyors mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe (lásd 4. ábra).



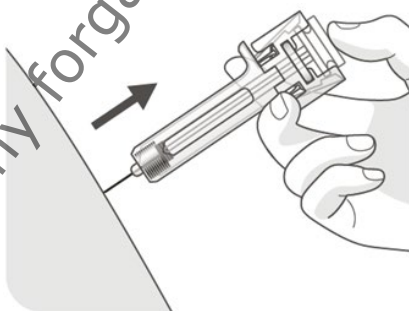
4. ábra

- A teljes gyógyszer mennyiséget adja be úgy, hogy addig nyomja a dugattyút, ameddig a dugattyú vége teljesen a tűvédő hüvely szárnyai közé kerül (lásd 5. ábra).



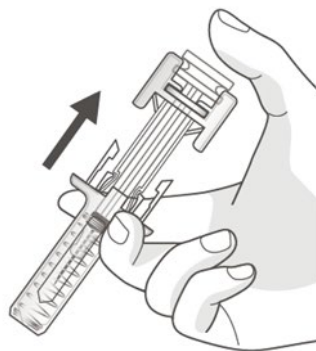
5. ábra

- Ha a dugattyút teljesen benyomta, a dugattyú végét továbbra is nyomva tartva, húzza ki a tűt, és engedje el a bőrt (lásd 6. ábra).



6. ábra

- Lassan vegye le hüvelykujját a dugattyú végéről, és engedje, hogy az üres fecskendő felfelé mozduljon, és a tűt teljesen befedje a tűvédő, ahogy azt a 7. ábra mutatja.



7. ábra

5. Az injekciózás után:

- Az injekció beadása után szorítson néhány másodpercig fertőtlenítő kendőt az injekció helyére.
- Az injekció beadás helyén kis mennyiségű vér vagy folyadék lehet, ez normális.
- Vattapamacsot vagy gézt szoríthat az injekció beadásának helyére és várjon 10 másodpercet.
- Ne dörzsölje a bőrt az injekció beadási helyén. Ha szükséges, kis ragtapasszal leragaszthatja az injekció beadásának a helyét.

6. Megsemmisítés:

- Helyezze a használt fecskendőket az éles eszközök eldobására szolgáló tartályba (lásd 8. ábra). Saját biztonsága és egészsége, illetve mások biztonsága érdekében soha ne használja újra a fecskendőt. A tartályt a helyi előírások szerint dobja ki.
- A fertőtlenítő kendőket és egyéb eszközöket eldobhatja a saját szemetes edényébe.



8. ábra