

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ 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

Fymiskina 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 hörcsög petesejtvonalban, rekombináns DNS-technológiával előállított, interleukin- (IL) 12/23-mal szembeni, teljes mértékben humán IgG1 κ monoklonális antitest.

Ismert hatású segédanyag(ok)

Ez a gyógyszer 10,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 26 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz.

Az oldat tiszta és színtelen vagy világos barnássárga.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Crohn-betegség felnőtteknél

A Fymiskina olyan, közepesen súlyos vagy 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.

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél

A Fymiskina olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésére vagy biológiai terápiára, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fymiskina koncentrátum oldatos infúzióhoz alkalmazása a Crohn-betegség diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt.

A Fymiskina koncentrátum oldatos infúzióhoz csak intravénás indukciós dózisként alkalmazható.

Adagolás

Felnőttek

Crohn-betegség

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

1. táblázat A Fymiskina kezdeti, intravénás adagolása

A beteg testtömege az adagolás időpontjában	Javasolt dózis ^a	A 130 mg-os Fymiskina 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 a Fymiskina 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

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél (legalább 40 kg-os testtömegű betegek)

A Fymiskina-kezelést a testtömeg alapján számított egyszeri intravénás dózissal kell elkezdni. Az infúziós oldat a 2. táblázatban meghatározott számú, 130 mg-os Fymiskina injekciós üveg tartalmából készül (az elkészítést lásd a 6.6 pontban).

2. táblázat A Fymiskina kezdeti, intravénás adagolása

A beteg testtömege az adagolás időpontjában	Javasolt dózis ^a	A 130 mg-os Fymiskina injekciós üvegek száma
≥ 40 kg – ≤ 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 a Fymiskina oldatos injekció (injekciós üveg) és oldatos injekció előretöltött fecskendőben Alkalmazási előírásának 4.2 pontjában.

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát Crohn-betegségben 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél történő kezelésében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fymiskina 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 gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

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, az usztekinumabot kapó betegeknél súlyos bakteriális, gombás és vírusfertőzéseket figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

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

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

A Fymkina-kezelés megkezdése előtt a betegeket ki kell vizsgálni, hogy van-e tuberculosis fertőzésük. A Fymkina-t nem szabad aktív tuberculosisos betegeknek adni (lásd 4.3 pont). A Fymkina alkalmazása előtt meg kell kezdeni a látens tuberculosis kezelését. A Fymkina-kezelés előtt a tuberculosis elleni terápia ugyancsak megfontolandó olyan betegeknél, akiknek anamnézisében a látens vagy aktív tuberculosis megfelelő kezelése nem igazolható. A Fymkina-t 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 a Fymkina-t 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 betegeknél, 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 betegeknél óvatosság szükséges a Fymkina 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 a Fymiskina 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. A Fymiskina-kezelés alatt a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőit rendszeresen értékelni kell.

Védőoltások

Élő vírust vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltások (mint pl. *Bacillus Calmette-Guérin* [BCG]) Fymiskina-val 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 a Fymiskina-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 12 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. Fymiskina-t 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 a Fymiskina 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 a Fymiskina 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 dermatitistól, 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, a Fymiskina-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 (≥ 65 év)

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.

Nátriumtartalom

A Fymiskina kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz dózisonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

A Fymiskina-t 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).

A Fymiskina poliszorbátokat tartalmaz

A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható a Fymiskina-val egyidejűleg.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő 12 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. Arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknél az egyidejűleg alkalmazott MTX, NSAID-ok, 6-merkaptopurin, azatioprin és orális kortikoszteroidok vagy arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben szenvedő betegeknél 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 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 korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 15 hétig azt követően.

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 állatkísérletek 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. Elővigyázatosságból a Fymiskina használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni.

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 12 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 a Fymiskina-terápia megszakításáról, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a Fymiskina-terápia 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

A Fymskina 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 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 hozatal követően szerzett tapasztalatok alapján jelentett mellékhatásokat a 3. 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.

3. táblázat A mellékhatások felsorolása

Szervrendszer	Gyakoriság: mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	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.

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 betegeknel, illetve 1,34 a placebóval kezelt betegeknel. Súlyos fertőzések 0,03 utánkövetési betegévenkénti gyakorisági aránnyal fordultak elő az usztekinumabbal kezelt betegeknel (30 súlyos fertőzés 930 utánkövetési betegévenként) illetve 0,03 gyakorisággal a placebóval kezelt betegeknel (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 időszakaiban, melyek 15 227 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisal 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, analis 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.

Rosszindulatú 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 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, arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben és colitis ulcerosában végzett klinikai vizsgálatok kontrollos és nem kontrollos időszakaiban, melyek 15 205 betegévnyi usztekinumab-expozíciót jelentenek 6710 beteg esetében, az utánkövetés medián időtartama 1,2 év volt; 1,7 év a psoriasisal 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 incidencia értéke 0,50/100 utánkövetési betegév az usztekinumabbal kezelt betegeknel). Az usztekinumabbal kezelt betegek esetén jelentett rosszindulatú 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 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 betegekénél (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 dózisával 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 gyermekekénél és serdülőknél. Az első vizsgálatot 110, 12–17 éves, legfeljebb 60 hétig kezelt beteggel végezték, és a második vizsgálatot 44, 6–11 éves, 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.

Legalább 40 kg-os testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

Az usztekinumab biztonságosságát egy I. fázisú és egy III. fázisú vizsgálatban, sorrendben 240 héten, illetve 52 héten keresztül értékelték közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő gyermekekénél és serdülőknél. Általánosságban ebben a kohorszban (n = 71) a biztonságossági profil hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő, felnőtteknél korábban végzett vizsgálatokban észlelttel.

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

A Fymiskina 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 immunmediált betegségekkel társul, mint például a psoriasis, az arthritis psoriatica és a Crohn-betegség.

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

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.

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 poliszacharid, 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

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 1. táblázat, 4.2 pont) 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 (4. 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.

4. 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 a Fymiskina 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 5. táblázat).

5. 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-pontszámnak 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 az arányához, 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 a többségénél, 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-pontszámban 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.

Immunogenitás

Az usztekinumab-kezelés alatt kialakulhatnak usztekinumab-ellenes antitestek, és többségük neutralizáló. A Crohn-betegségben 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 jelenléte és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók között.

Gyermekek és serdülők

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

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát 48 – legalább 40 kg-os testtömegű, közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású (a gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI*] szerint > 30-as pontszámú) Crohn-betegségben szenvedő – gyermek vagy serdülő esetén értékelték, egy multicentrikus, III. fázisú vizsgálat (UNITI-Jr) időközi analízisében, egy 52 hétig tartó kezelésen keresztül (8 hetes indukciós és 44 hetes fenntartó kezelés). A vizsgálatban résztvevő betegek vagy nem reagáltak adekvát módon a Crohn-betegség korábbi biológiai terápiájára vagy konvencionális kezelésére, vagy nem tolerálták ezeket. A vizsgálat részét képezte egy megközelítőleg 6 mg/ttkg egyszeri intravénás dózissal usztekinumabbal végzett, nyílt elrendezésű indukciós kezelés (lásd 4.2 pont), amit randomizált, kettős vak, 90 mg usztekinumabbal végzett, subcutan fenntartó kezelés követett, amit vagy 8 hetenként vagy 12 hetenként adtak.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a klinikai remisszió volt a 8. indukciós héten (meghatározása szerint a PCDAI-pontszám ≤ 10). A klinikai remissziót elért betegek aránya 52,1% volt (25/48), és ez hasonló a felnőtteknél usztekinumabbal végzett III. fázisú vizsgálatokban megfigyelttel.

Klinikai válaszreakciót már a 3. héten megfigyeltek. A 8. héten klinikai válaszreakciót adó betegek aránya (meghatározása szerint a kiindulási PCDAI-pontszám legalább 12,5 ponttal való csökkenése, ahol a PCDAI összpontszám nem haladja meg a 30-at) 93,8% volt (45/48).

A 6. táblázat a másodlagos végpontok elemzéseit mutatja a 44 hetes fenntartó kezelésen keresztül.

6. táblázat: A másodlagos végpontok összefoglalása a 44 hetes fenntartó kezelésen keresztül

	8 hetenként 90 mg usztekinumab N = 23	12 hetenként 90 mg usztekinumab N = 25	A betegek száma N = 48
Klinikai remisszió *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinikai remisszió azoknál a betegeknél, akik klinikai	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)

remisszióban voltak a 8. indukciós héten *			
Klinikai válaszreakció †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoszkópos válaszreakció ‡	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A klinikai remisszió meghatározása: PCDAI-pontszám ≤ 10 pont.

§ A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió meghatározása: PCDAI-pontszám ≤ 10 pont, és a beteg a 44 hetes fenntartó kezelés előtt legalább 90 nappal nem kap kortikoszteroidokat.

† A klinikai válaszreakció meghatározása: a kiindulási PCDAI-pontszám legalább 12,5 ponttal való csökkenése, ahol a PCDAI összpontszám nem haladja meg a 30-at.

‡ Az endoszkópos válaszreakció meghatározása: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os csökkenése, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 , azoknál a betegeknek, akiknél a kiindulási SES-CD-pontszám ≥ 3 .

Adagolási gyakoriság módosítása

Azok a betegek, akik beléptek a fenntartó kezelési rendbe, és a PCDAI pontszám alapján a válaszreakció elvesztését (*loss of response* – LOR) tapasztalták, alkalmasak voltak a dózismódosításra. A betegeket vagy a 12 hetenkénti kezelésről 8 hetenkéntire váltották át vagy maradtak a 8 hetenkénti kezelésen (*sham adjustment* – színlelt módosítás). Két beteg adagját a rövidebb adagolási intervallumhoz igazították. Ezeknél a betegeknek klinikai remissziót értek el a betegek 100%-ánál (2/2) 8 héttel a dózismódosítás után.

Az indukciós adagolási rend és mindkét fenntartó adagolási rend biztonságossági profilja a legalább 40 kg-os gyermek- és serdülőpopulációban hasonló, mint a Crohn-betegségben szenvedő felnőtt populációban megállapított (lásd 4.8 pont).

Szérum és faecalis gyulladásos biológiai markerek

A fenntartó kezelés 44. hetén a C-reaktív protein (CRP) kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása -11,17 mg/l (24,159), a széklet kalprotektin koncentrációké pedig -538,2 mg/kg (1271,33) volt.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az 52. hét után az IMPACT-III összpontszám és minden részterület (bélrendszeri tünetek, fáradtsággal összefüggő szisztémás tünetek és jóllét) klinikailag jelentős javulást mutatott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A javasolt intravénás indukciós dózis után az usztekinumab medián szérumszükségletét 1 órával az infúzió után figyelték meg, ami 126,1 mikrogramm/ml volt a Crohn-betegségben szenvedő betegeknek.

Eloszlás

Psoriasisos betegeknek 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 betegeknek egyszeri, intravénás alkalmazást követően a medián szisztémás clearance (CL) 1,99-2,34 ml/nap/ttkg között változott. Psoriasisos, arthritis psoriaticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknek 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 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekek és serdülők körében.

A Crohn-betegségben 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, gyógyszerkölcsonhatás-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).

Gyermekek és serdülők

A javasolt, testtömegben alapuló dózissal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekeknél és serdülőknél az usztekinumab szérumkoncentrációja általában hasonló volt, mint ami a testtömegalapú felnőtt dózissal kezelt, Crohn-betegségben szenvedő felnőtt populációban volt mérhető.

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 szérumkoncentráció több mint 100-szorosát okozták majmokban.

Usztekinumabbal, megfelelő, rágcsláló IL-12/23 p40-re keresztreakciót nem mutató antitest-modellek hiányában nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

EDTA-dinátriumsó-dihidrát (E385)
L-hisztidin
L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát
L-metionin
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel. A Fymskina-t kizárólag 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldattal lehet hígítani. A Fymskina-t nem szabad egyidejűleg ugyanazon az infúziós szereléken keresztül más gyógyszerekkel együtt beadni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év
Nem fagyasztható!

Felhasználásra kész állapotban a kémiai és fizikai stabilitása 15 °C–25 °C-on 24 órán át bizonyítottan fennmarad.

Hígítás után nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe.

Mikrobiológiai szempontból, hacsak a hígítás módszere nem zárja ki eleve a mikrobiológiai kontamináció kockázatát, a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem kerül azonnal felhasználásra, akkor a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és annak körülményeiért a felhasználó a felelős.

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 brómbutil gumidugóval lezárt, 30 ml-es I. típusú injekciós üvegben. A Fymskina 1 injekciós üveget tartalmazó csomagolásban kapható.

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

A Fymskina 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 vagy világos barnássárga. A gyógyszer nem használható, amennyiben az oldat elszíneződött vagy zavaros, vagy ha idegen szemcsés anyag van benne.

Hígítás

A Fymskina oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aszeptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell hígítania és elkészítenie.

1. A beteg testtömege alapján számítsa ki a dózist és a szükséges Fymiskina injekciós üvegek számát (lásd 4.2 pont, 1. táblázat). A 26 ml-es Fymiskina injekciós üveg 130 mg usztekinumabot tartalmaz. Kizárólag teljes injekciós üveg Fymiskina-t használjon.
2. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból a beadandó Fymiskina térfogatával azonos térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, és azt öntse ki (a szükséges számú Fymiskina 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).
3. Szívjon ki 26 ml Fymiskina-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 órás időtartam alatt adja be. Hígítás után az infúzió beadásának az infúziós zsákban történő hígítást követő 24 órán belül be kell fejeződnie.
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

Formycon AG
 Fraunhoferstraße 15
 82152 Martinsried/Planegg
 Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1862/003

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

▼ 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

Fymiskina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Fymiskina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Fymiskina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

45 mg usztekinumabot tartalmaz 0,5 ml koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,02 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 0,04 mg/ml-nek.

Fymiskina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

90 mg usztekinumabot tartalmaz 1 ml koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.

Ismert hatású segédanyag

Ez a gyógyszer 0,04 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 0,04 mg/ml-nek.

Az usztekinumab kínai hörcsög petesejtvonalban, 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

Fymiskina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció (injekció).

Fymiskina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

Oldatos injekció (injekció).

Tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy világos barnássárga oldat.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Plakkos psoriasis

A Fymiskina 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

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

Arthritis psoriatica (PsA)

A Fymiskina önmagában vagy MTX-tal kombinációban aktív arthritis psoriatica kezelésére javallott felnőtt betegeknél, 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 felnőtteknél

A Fymiskina 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..

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél

A Fymiskina olyan, közepesen súlyos vagy súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekek és serdülők kezelésére javallott, akik vagy inadekvát válaszreakciót adtak a konvencionális kezelésre vagy biológiai terápiára, vagy intoleránsak voltak ezekre.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Fymiskina alkalmazása a Fymiskina indikációinak megfelelő betegségek diagnózisában és kezelésében jártas orvosok irányítása és felügyelete mellett javasolt.

Adagolás

Plakkos psoriasis

A Fymiskina 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, 3. táblázat).

Arthritis psoriatica (PsA)

A Fymiskina 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)

A Fymiskina testtömegben alapuló javasolt dózisa alább kerül bemutatásra (1. táblázat). A Fymiskina-t a 0. és a 4. héten, majd azt követően 12 hetente kell alkalmazni.

1. táblázat A Fymiskina javasolt dózisa gyermekgyógyászati psoriasisban

A testtömeg az adagolás időpontjában	Javasolt dózis
< 60 kg*	-
≥ 60 – ≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* A Fymiskina nem elérhető azon betegek számára, akik a teljes 45 mg-os dózisonál kevesebbet igényelnek. Ha alternatív dózissra van szükség, az ilyen lehetőséget adó usztekinumab készítményt kell alkalmazni.

A Fymiskina-nak nem létezik olyan dózisformája, amely testtömeg alapú adagolást tesz lehetővé a 60 kg-nál alacsonyabb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél. A 60 kg-nál könnyebb betegeket mg/ttkg alapon pontos adagolással, más usztekinumab készítménnyel kell kezelni, az injekciós üvegben lévő 45 mg oldatos injekcióval, ami lehetővé teszi a testtömegben alapuló adagolást.

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

Felnőttek

Crohn-betegség

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

A Fymiskina 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.

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

Ha Crohn-betegségben 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 usztekinumabot ezekben a betegpopulációkban specifikusan nem vizsgálták. Az adagolásra vonatkozó ajánlás nem adható.

Gyermekek és serdülők

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél (legalább 40 kg-os testtömegű betegek)

A terápiás rezsimben a Fymiskina első dózisa intravénásan kerül beadásra. Az intravénás adagolási rend szerinti adagolást lásd a Fymiskina 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási

előírásának 4.2 pontjában.

A Fymiskina 90 mg első subcutan adása az intravénás dózis után, a 8. héten kell megtörténni. Ezt követően 12 hetenkénti adagolás javasolt.

Azoknak a betegeknek, akiknél a 12 hetenkénti adagolás mellett megszűnik a válaszreakció, kedvezőbb lehet az adagolási gyakoriság 8 hetenkéntire történő növelése (lásd 5.1 és 5.2 pont).

A betegeknél ezt követően – a klinikai megítélésnek megfelelően – 8 hetenkénti vagy 12 hetenkénti adagolás alkalmazható (lásd 5.1 pont).

Mérlegelni kell a kezelés leállítását azoknál a betegeknél, akiknél az iv. adott indukciós dózis után 16 héttel vagy a dózismódosítás után 16 héttel nem mutatkozik kedvező terápiás hatás.

A Fymiskina-kezelés alatt az immunmodulátorok, az 5-aminoszalicilát (5-ASA) vegyületek, antibiotikumok és/vagy kortikoszteroidok adása folytatható. Azoknál a betegeknél, akik reagáltak a Fymiskina-kezelésre, ezeknek a gyógyszereknek az adagja csökkenthető vagy adagolásuk abbahagyható, a kezelési standardnak megfelelően.

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát Crohn-betegségben 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél történő kezelésében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A Fymiskina 45 mg injekciós üvegek vagy 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 a Fymiskina-injekciót. Azonban az orvosnak a betegek megfelelő követéséről gondoskodni kell. A betegeket vagy a gondozóikat meg kell tanítani arra, hogy a betegájékoztató utasításainak megfelelően a Fymiskina felírt mennyiségét injektálják be maguknak. Az alkalmazásra vonatkozó részletes utasítások a betegájékoztatóban 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 gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

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, az usztekinumabot kapó betegeknél súlyos bakteriális-, gombás- és vírusfertőzéseket figyeltek meg (lásd 4.8 pont).

Az usztekinumabbal 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 a Fymiskina használatát olyan betegek esetén mérlegelik, akik krónikus fertőzésben szenvednek vagy akiknek anamnézisében visszatérő fertőzés szerepel (lásd 4.3 pont).

A Fymiskina-kezelés megkezdése előtt a betegeket ki kell vizsgálni, hogy van-e tuberculos fertőzésük. A Fymiskina-t nem szabad aktív tuberculosos betegeknek adni (lásd 4.3 pont). A Fymiskina alkalmazása előtt meg kell kezdeni a látens tuberculos-fertőzés kezelését. A Fymiskina-kezelés előtt a tuberculos elleni terápia ugyancsak megfontolandó olyan betegeknél, akiknek anamnézisében a látens vagy aktív tuberculos megfelelő kezelése nem igazolható. A Fymiskina-t kapó betegeket – a kezelés alatt és után – szoros megfigyelés alatt kell tartani az aktív tuberculos 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 a Fymiskina-t 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 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 a Fymiskina 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 a Fymiskina 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 betegeknél cardiovascularis eseményeket, köztük myocardialis infarctust és cerebrovascularis történést figyeltek meg. A Fymiskina-kezelés alatt a cardiovascularis betegségek kockázati tényezőit rendszeresen értékelni kell.

Védőoltások

Élő vírus vagy élő baktériumot tartalmazó védőoltások (mint pl. Bacillus Calmette-Guérin [BCG]) Fymiskina-val 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 a Fymiskina-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, immunuszuppresszív 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 12 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.

Fymiskina-t kapó betegek egyidejűleg kaphatnak inaktivált vagy elölt kórokozókat tartalmazó védőoltásokat.

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

Egyidejű immunuszuppresszív terápia

Psoriasisvizsgálatokban az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát immunuszuppresszánsokkal 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 immunuszuppresszánsok vagy kortikoszteroidok egyidejű alkalmazása nem befolyásolta az usztekinumab biztonságosságát vagy hatásosságát. Óvatosság szükséges más immunuszuppresszánsok és a Fymiskina egyidejű használatának mérlegelésekor vagy egy másik immunuszuppresszív 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 gyógyszer okozta reakciót feltételeznek, a Fymiskina-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 (≥ 65 év)

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 kezelésekor óvatosan kell használni.

A Fymiskina poliszorbátokat tartalmaz

A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak.

4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Élő kórokozót tartalmazó oltóanyag nem adható a Fymiskina-val egyidejűleg.

Az *in utero* usztekinumab-expozíciónak kitett csecsemőknek nem javasolt élő kórokozót tartalmazó védőoltás (mint például a BCG-oltás) adása a születést követő 12 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. Az arthritis psoriaticában, Crohn-betegségben vagy colitis ulcerosában szenvedő betegeknek az egyidejűleg alkalmazott MTX, NSAID-ok, 6-merkaptopurin, azatioprin és orális kortikoszteroidok vagy az arthritis psoriaticában vagy Crohn-betegségben szenvedő betegeknek az anti-TNF α hatóanyagok korábbi expozíciója vagy 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 korban lévő nők

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a kezelés alatt és legalább 15 hétig azt követően.

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 állatkísérletek 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. Elővigyázatosságból a Fymiskina használatát terhesség alatt ajánlatos kerülni.

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 12 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 a Fymiskina terápia megszakításáról, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a Fymiskina-terápia 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

A Fymiskina 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, súlyosabb 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 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 parazitafertőzések	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 bőrkiütést, 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 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 időszakaiban, 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 pneumoniát, analis 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 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 betegeknel (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 betegévnél 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 prosztaták, 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 bazálsejtes vs. a pikkelysejtes bőrrákban szenvedő betegek aránya (3:1) összevethető az átlag populációban várt aránnyal (lásd 4.4 pont).

Túlérzékenységi reakciók

Az usztekinumab psoriasis és arthritis psoriatica klinikai vizsgálatainak 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, 12–17 éves, legfeljebb 60 hétig kezelt beteggel végezték, és a második vizsgálatot 44, 6–11 éves, 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.

Legalább 40 kg-os testtömegű, Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők

Az usztekinumab biztonságosságát egy I. fázisú és egy III. fázisú vizsgálatban, sorrendben 240 héten, illetve 52 héten keresztül értékelték közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív Crohn-betegségben szenvedő gyermekeknel vagy serdülőknél. Általánosságban ebben a kohorszban (n = 71) a biztonságossági profil hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő felnőtteknél korábban végzett vizsgálatokban észlelttel.

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

A Fymiskina 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 és a Crohn-betegség.

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

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.

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 poliszacharid, 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 számukra 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 újrandomizálták, hogy 12 hetente usztekinumabot vagy placebót kapjanak (azaz a terápia megvonása). A 40. héten placebokezelésre újrandomizált betegeknél újakezdték 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 értek 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%)
PGAb 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%)
PGAb 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 újrarandomizált betegek 89%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra (a terápia megvonására) újrarandomizált betegek 63%-ával (p < 0,001) szemben. A 18. hónapban (76. hét) a fenntartó kezelésre újrarandomizált betegek 84%-a reagált 75-ös PASI válasszal a placebóra (a terápia megvonására) újrarandomizált 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 újrarandomizált és a PASI-javulás $\geq 50\%$ -os csökkenése után az eredeti usztekinumab kezelési sémát újra kezdő betegek 85%-a érte el a 75-ös PASI választ a terápia újrakezdését 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 betegeknél a betegség okozta jeleket és tüneteket, a fizikális funkciókat és egészséggel kapcsolatos életminőségét és csökkenti a perifériás ízületi károsodás progressiójának 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 arthritist mutlanst (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-ot.

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,	18 (9%)	51	57	7 (7%)	18	24

N (%)		(25%) ^a	(28%) ^a		(17%) ^b	(23%) ^a
ACR 70 válasz, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
≥ 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 bőr érintettségével 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 válaszási kritériumra (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 értékben az usztekinumab csoportokban. A 2-es számú PsA Vizsgálatban az enthesitis

értékben szignifikáns javulás, a dactylitis értékben 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 kezet és lábat érintő szerkezeti károsodás a kéz distalis interphalangealis ízületeinek hozzáadásával, a PsA-ra módosított van der Heijde-Sharp (vdH-S pontszám) összpontszámban 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 placebóhoz képest, és az 52. és 100. hétig fennmaradtak. A 2-es számú PsA vizsgálatban a 24. héten a placebóhoz 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-tartalmú referenciakészítmény 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.

Gyermekek és serdülők (12–17 évesek)

Az usztekinumab hatásosságát 110, 12 - 17 éves, közepesen súlyos, súlyos plakkos psoriasisban szenvedő gyermekeknél és serdülőknél vizsgálták egy multicentrikus, III. fázisú, randomizált, kettős vak, placebokontrollos 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 dózisának 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) (12–17 éves 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 reszponderek	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 reszponderek	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 reszponderek	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 placebo-csoport 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 (6-11 évesek)

Az usztekinumab hatásosságát 44, 6–11 éves, 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 dóziséval 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

Gyermekegyógyászati psoriasis vizsgálat (CADMUS Jr.) (6–11 évesek)		
	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

klínikai 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 a Fymiskina 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz Alkalmazási előírásának 4.2 pontját) 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 klínikai válaszreakciót, és volt remisszióban az usztekinumabbal kezelt csoportban (8. táblázat). A klínikai 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 klínikai 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
Klínikai remisszió, 8. hét	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klínikai válaszreakció (100 pont), 6. hét	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klínikai 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 klínikai remisszió a definíció szerint a CDAI-pontszám < 150 ; A klínikai válaszreakció a definíció szerint a CDAI-pontszám legalább 100 pontos csökkenése, vagy a klínikai 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 klínikai 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 a 4.2 pontban).

A betegek szignifikánsan magasabb arányánál maradt fent a 44. héten a klínikai 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) ^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 placebo csoport olyan betegekből állt, akik válaszreakciót adtak az usztekinumabra, és akiket a fenntartó kezelés kezdetén placebo-ra 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%) értek 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.

Immunogenitás

Az usztekinumab-kezelés alatt kialakulhatnak usztekinumab-ellenes antitestek, és többségük neutralizáló. A Crohn-betegségben 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 jelenléte és az injekció beadásának helyén fellépő reakciók között.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez az usztekinumab-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően Crohn-betegségben (lásd 4.2 pont, gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásra vonatkozó információk).

Crohn-betegség gyermekeknél és serdülőknél

Az usztekinumab biztonságosságát és hatásosságát 48 – legalább 40 kg-os testtömegű, közepesen súlyos vagy súlyos aktivitású (a gyermekgyógyászati Crohn-betegség aktivitási index [*Paediatric Crohn's Disease Activity Index – PCDAI*] szerint > 30 -as pontszámú) Crohn-betegségben szenvedő – gyermek vagy serdülő esetén értékelték, egy multicentrikus, III. fázisú vizsgálat (UNITI-Jr) időközi analízisében, egy 52 hétig tartó kezelésen keresztül (8 hetes indukciós és 44 hetes fenntartó kezelés). A vizsgálatban résztvevő betegek vagy nem reagáltak adekvát módon a Crohn-betegség korábbi biológiai terápiájára vagy konvencionális kezelésére, vagy nem tolerálták ezeket. A vizsgálat részét képezte egy megközelítőleg 6 mg/ttkg egyszeri intravénás dózisú usztekinumabbal végzett, nyílt elrendezésű indukciós kezelés (lásd 4.2 pont), amit randomizált, kettős vak, 90 mg usztekinumabbal végzett, subcutan fenntartó kezelés követett, amit vagy 8 hetenként vagy 12 hetenként adtak.

Hatásossági eredmények

A vizsgálat elsődleges végpontja a klinikai remisszió volt a 8. indukciós héten (meghatározása szerint

a PCDAI-pontszám ≤ 10). A klinikai remissziót elért betegek aránya 52,1% volt (25/48), és ez hasonló a felnőttknél usztekinumabbal végzett III. fázisú vizsgálatokban megfigyelttel.

Klinikai válaszreakciót már a 3. héten megfigyeltek. A 8. héten klinikai válaszreakciót adó betegek aránya (meghatározása szerint a kiindulási PCDAI-pontszám legalább 12,5 ponttal való csökkenése, ahol a PCDAI összpontszám nem haladja meg a 30-at) 93,8% volt (45/48).

A 10. táblázat a másodlagos végpontok elemzéseit mutatja a 44 hetes fenntartó kezelésen keresztül.

10. táblázat: A másodlagos végpontok összefoglalása a 44 hetes fenntartó kezelésen keresztül

	8 hetenként 90 mg usztekinumab N = 23	12 hetenként 90 mg usztekinumab N = 25	A betegek száma N = 48
Klinikai remisszió *	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió §	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klinikai remisszió azoknál a betegeknél, akik klinikai remisszióban voltak a 8. indukciós héten *	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klinikai válaszreakció †	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Endoszkópos válaszreakció £	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* A klinikai remisszió meghatározása: PCDAI-pontszám ≤ 10 pont.

§ A kortikoszteroid nélküli klinikai remisszió meghatározása: PCDAI-pontszám ≤ 10 pont, és a beteg a 44 hetes fenntartó kezelés előtt legalább 90 nappal nem kap kortikoszteroidokat.

† A klinikai válaszreakció meghatározása: a kiindulási PCDAI pontszám legalább 12,5 ponttal való csökkenése, ahol a PCDAI összpontszám nem haladja meg a 30-at.

£ Az endoszkópos válaszreakció meghatározása: a SES-CD-pontszám $\geq 50\%$ -os csökkenése, vagy a SES-CD-pontszám ≤ 2 , azoknál a betegeknél, akiknél a kiindulási SES-CD-pontszám ≥ 3 .

Adagolási gyakoriság módosítása

Azok a betegek, akik beléptek a fenntartó kezelési rendbe, és a PCDAI pontszám alapján a válaszreakció elvesztését (*loss of response* – LOR) tapasztalták, alkalmasak voltak a dózismódosításra. A betegeket vagy a 12 hetenkénti kezelésről 8 hetenkéntire váltották át vagy maradtak a 8 hetenkénti kezelésen (*sham adjustment* – színlelt módosítás). Két beteg adagját a rövidebb adagolási intervallumhoz igazították. Ezeknél a betegeknél klinikai remissziót értek el a betegek 100%-ánál (2/2) 8 héttel a dózismódosítás után.

Az indukciós adagolási rend és mindkét fenntartó adagolási rend biztonságossági profilja a legalább 40 kg-os gyermek- és serdülőpopulációban hasonló, mint a Crohn-betegségben szenvedő felnőtt populációban megállapított (lásd 4.8 pont).

Szérum és faecalis gyulladásos biológiai markerek

A fenntartó kezelés 44. hetén a C-reaktív protein (CRP) kiindulási értékhez viszonyított átlagos változása -11,17 mg/l (24,159), a széklet kalprotektin koncentrációké pedig -538,2 mg/kg (1271,33) volt.

Az egészségi állapottal összefüggő életminőség

Az 52. hét után az IMPACT-III összpontszám és minden részterület (bélrendszeri tünetek, fáradtsággal összefüggő szisztémás tünetek és jóllét) klinikailag jelentős javulást mutatott.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

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

egyéneknél megfigyeltekhez.

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 vagy Crohn-betegségben 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 szérum usztekinumab-koncentrációjában.

A Crohn-betegségben szenvedő betegeknél 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 betegeknél a dinamikus egyensúlyi állapotú medián völgykoncentrációk 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 90 mg usztekinumab 8 hetenkénti adása által előidézett dinamikus egyensúlyi állapotú usztekinumab völgykoncentráció magasabb klinikai remissziós arányokkal járt, mint a 90 mg 12 hetenkénti adása által előidézett dinamikus egyensúlyi állapotú völgykoncentráció.

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 betegeknél körülbelül 55%-kal volt magasabb, mint a ≤ 100 kg testtömegű betegek esetén. A medián V/F > 100 kg testtömegű betegeknél körülbelül 37%-kal volt magasabb, mint a ≤ 100 kg testtömegű betegek esetén. A medián minimális usztekinumab szérumkoncentráció nagyobb testtömegű (> 100 kg) betegeknél 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 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 szérumkoncentráció, 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 szérum völgykoncentráció emelkedését, és ezzel együtt a hatásosság növekedését figyelték meg.

Különleges betegcsoportok

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

Nem végeztek specifikus vizsgálatokat idősök körében.

Az usztekinumab farmakokinetikája általánosságban véve hasonló volt az ázsiai és a nem ázsiai psoriasisban szenvedő betegeknek.

A Crohn-betegségben szenvedő betegeknek az usztekinumab-clearance variabilitását befolyásolta a testtömeg, a szérum 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 $\pm 20\%$ -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 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, 6–17 éves, psoriasisban szenvedő gyermekeknek és serdülőknél az usztekinumab szérumkoncentrációja általában hasonló volt, mint ami a felnőtteknek javasolt dózissal kezelt, psoriasisban szenvedő felnőtt populációban volt mérhető. A testtömegben alapuló javasolt dózis felével kezelt, 12–17 éves (CADMUS), psoriasisban szenvedő serdülőknél az usztekinumab szérumkoncentrációja rendszerint alacsonyabb volt annál, mint ami a felnőtteknél volt észlelhető.

A Crohn-betegségben szenvedő, legalább 40 kg-os testtömegű gyermekeknek vagy serdülőknél az usztekinumab dinamikus egyensúlyi állapotban mért szérumkoncentrációja hasonló volt a Crohn-betegségben szenvedő, felnőtt populációnál észlelthez.

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, gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálatot (CNT01275CRD1003 vizsgálat) végeztek az usztekinumabnak a citokróom P450 enzimaktivitásokra gyakorolt hatásának értékelésére aktív Crohn-betegségben szenvedő betegeknek (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 betegeknek 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 betegeknek alkalmazandó legmagasabb ekvivalens dózis, és az embereknél észlelt csúcs szérumszintek koncentráció több mint 100-szorosát okozták majmokban.

Usztekimumabbal, megfelelő, rágcsló IL-12/23 p40-re keresztreakciót nem mutató antitestmodellek hiányában nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
poliszorbát 80 (E433)
szacharóz
injekcióhoz való víz
sósav (a pH beállításához)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Fymkina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
3 év

Fymkina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
3 év

Az egyes előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig tárolhatók, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyre a hűtőszekrényből történő első kivétel és a szükséges megsemmisítés időpontját. A megsemmisítés időpontja nem lehet későbbi időpont, mint az eredetileg megadott, dobozra nyomtatott lejáratási időpont. Ha egy előretöltött fecskendőt már szobahőmérsékleten tárolnak (legfeljebb 30 °C-on), nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 30 napon belül vagy az eredetileg megadott lejáratási 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

Fymkina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

0,5 ml oldat 1 ml-es, I. típusú üveg fecskendőben rozsdamentes acélból készült, rögzített tűvel,

latexmentes tűvédővel és brómbutilgumiból készült dugattyústoppal ellátva. A fecskendő passzív biztonsági védelemmel van ellátva.

Fymiskina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben

1 ml oldat 1 ml-es, I. típusú üveg fecskendőben rozsdamentes acélból készült, rögzített tűvel, latexmentes tűvédővel és brómbutilgumiból készült dugattyústoppal ellátva. A fecskendő passzív biztonsági védelemmel van ellátva.

A Fymiskina 1 előretöltött fecskendőt tartalmazó csomagolásban kapható.

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

A Fymiskina injekciós üvegben vagy 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-enyhén opálos, színtelen–világos barnássárga. A gyógyszer nem használható, amennyiben az oldat elszíneződött vagy zavaros, vagy ha idegen szemcsés anyag van benne. A felhasználás előtt a Fymiskina-t addig hagyja állni, míg eléri a szobahőmérsékletet (kb. fél óra). A használatra vonatkozó részletes utasításokat a betegájékoztató tartalmazza.

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

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

Fymiskina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/24/1862/001

Fymiskina 90 mg oldatos injekció előretöltött fecskendőben
EU/1/24/1862/002

9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2024. szeptember 25.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI
TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT
KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS
KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

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

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Rentschler Biopharma SE
Erwin-Rentschler-Str. 21
88471 Laupheim
Németország

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **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. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (marketing authorisation holder, MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ (130 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fymiskina 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

130 mg usztekinumab 26 ml oldatban injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: EDTA-dinátriumsó-dihidrát, L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80, szacharóz, 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, MELÝ SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

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 FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1862/003

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Brailleírás feltüntetése alól felmentve.

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 INJEKCIÓS ÜVEG CIMKÉJE (130 mg)

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

Fymiskina 130 mg koncentrátum oldatos infúzióhoz
usztekinumab

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Hígítás után iv. alkalmazásra.
Ne rázza fel.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

130 mg/26 ml

6. EGYÉB

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ ELŐRETÖLTÖTT FECSEKENDŐ DOBOZA (45 mg)

1. A GYÓGYSZER NEVE

Fymiskina 45 mg oldatos injekció előretöltött fecsekendőben
usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

45 mg usztekinumab 0,5 ml oldatban, előretöltött fecsekendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, L-hisztidin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav.

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 alkalmazás.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Megsemmisítendő, szobahőmérsékleten történő tárolás esetén:

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 30 napig 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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1862/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fymiskina 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)

Fymskina 45 mg injekció
usztekinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, 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

Fymiskina 90 mg
oldatos injekció előretöltött fecsekendőben usztekinumab

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

90 mg usztekinumab 1 ml oldatban, előretöltött fecsekendőben.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: szacharóz, L-hisztidin, poliszorbát 80, injekcióhoz való víz, sósav.

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 alkalmazás.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:
Megsemmisítés időpontja, szobahőmérsékleten történő tárolás esetén:

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 30 napig 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

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/24/1862/002

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Fymiskina 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)

Fymskina 90 mg injekció
usztekinumab
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

Felh.:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

90 mg/1 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fymskina 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 a Fymskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fymskina alkalmazása előtt
3. Hogyan fogják beadni a Fymskina-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fymskina-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fymskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Fymskina?

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

A Fymskina az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Fymskina?

A Fymskina-t az alábbi gyulladásos betegség kezelésére alkalmazzák:

- közepesen súlyos vagy súlyos Crohn-betegség – felnőtteknél és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

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 Fymskina-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók a Fymiskina alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fymiskina-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, a Fymiskina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fymiskina 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 olyasvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná a Fymiskina-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

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

A Fymiskina 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** - a Fymiskina-hoz 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 bőrváltozásai 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 Fymiskina-val 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 a Fymiskina 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 a Fymiskina-t használja.

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

Szívroham és szélütés (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és szélütés eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegekénél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a szívbetegség és a szélütés 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

A Fymiskina alkalmazása nem Crohn-betegségben szenvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekekénél és serdülőknél.

Egyéb gyógyszerek, oltások és a Fymiskina

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. A Fymiskina-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön a terhesség alatt Fymiskina-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával a Fymiskina-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 Fymiskina-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 a Fymiskina hatásainak voltak kitéve. A Fymiskina terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért a Fymiskina alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.
- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért a Fymiskina használatakor és a legutolsó Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.
- Az usztekinumab nagyon kis mennyiségben átjuthat az anyatejbe. Mondja el kezelőorvosának, ha szoptat vagy szoptatást tervez. Önnel és a kezelőorvosának kell eldöntenie, hogy szoptatni fog vagy a Fymiskina-t használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fymiskina nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Fymiskina nátriumot tartalmaz

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

A Fymiskina poliszorbátokat tartalmaz

Ez a gyógyszer 10,4 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 26 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 0,4 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás,

tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan fogják beadni a Fymiskina-t?

A Fymiskina-t a Crohn-betegség diagnózisában és kezelésében jártas orvos irányítása és felügyelete alatt lehet alkalmazni.

A Fymiskina 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 Fymiskina-t adnak be

Kezelőorvosa el fogja dönteni, mennyi Fymiskina-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 Fymiskina adagot injekcióban fogja megkapni a bőr alá (szubkután injekció), 8 héttel később, majd azt követően 12 hetenként.

Crohn-betegségben szenvedő gyermekek és serdülők, akiknek a testtömege legalább 40 kg

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

Az Ön testtömege	Dózis
≥ 40 – ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg – ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- A kezelés kezdetén adott intravénás adag után a következő, 90 mg-os Fymiskina adagot bőr alá adott injekció formájában fogja megkapni (szubkután injekció) 8 héttel később, majd azt követően 12 hetenként.

Hogyan adják be a Fymiskina-t

- A Fymiskina Crohn-betegség kezelésére szolgáló első adagját egy orvos fogja beadni a kar egyik vénájába, cseppinfúzió formájában (intravénás infúzió).

Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van a Fymiskina beadásával kapcsolatban.

Ha elfelejtette alkalmazni a Fymiskina-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Fymiskina alkalmazását

A Fymiskina 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 usztekinumab készítményeket alkalmazóknál ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a súlyos allergiás reakció (anafilaxia). Jelek beleértve:
 - légzési vagy nyelési nehézség,
 - alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédelgést 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 miatt kezelik, a Fymiskina első adagját cseppinfúzió formájában adják be egy vénába (intravénás infúzió). Néhány betegnél súlyos allergiás reakciókat észleltek az usztekinumab-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 a Fymiskina-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).

A Fymiskina 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 (oportunist fertőzések). Az agy (agyvelőgyulladás, agyhártyagyulladás), a tüdő és a szem oportunist fertőzéseiről számoltak be az usztekinumab-kezelést kapó betegeknél.

Figyelnie kell a fertőzések jeleit a Fymiskina 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 oportunist 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 a Fymiskina-t. 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. 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 bőrterületeken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél 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 a Fymskina-t tárolni?

- A Fymskina 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 a Fymskina injekciós üvegeket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh./Felhasználható) 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 „A csomagolás tartalma és egyéb információk”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták,
- ha a zárás sérült.

A Fymskina 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 a Fymskina?

- A készítmény hatóanyaga az usztekinumab. 130 mg usztekinumabot tartalmaz 26 ml koncentrátumot tartalmazó injekciós üvegenként.
- Egyéb összetevők: EDTA-dinátriumsó-dihidrát (E385), L-hisztidin, L-hisztidin-monohidroklorid-monohidrát, L-metionin, poliszorbát 80 (E433), szacharóz és injekcióhoz való víz.

Milyen a Fymskina külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fymskina tiszta, színtelen vagy világos barnássárga koncentrátum oldatos infúzióhoz. A Fymskina 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 gyártó

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

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

BE / BG / CZ / DK / EE / IE / IS / EL / ES / FR / HR / IT / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Sími/Puh: + 49 89 864 667 100

Németország

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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 gyógyszerek nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tétel számát egyértelműen rögzíteni kell.

A hígításra vonatkozó utasítás:

A Fymskina oldatos infúzióhoz való koncentrátumot aszeptikus technikát alkalmazó egészségügyi szakembernek kell hígítania, elkészítenie és infúzióban beadnia.

1. A beteg testtömege alapján számítsa ki a dózist és a szükséges Fymskina injekciós üvegek számát (lásd 3. pont, 1. táblázat, 2. táblázat). A 26 ml-es Fymskina injekciós üveg 130 mg usztekinumabot tartalmaz.
2. Szívjon ki a 250 ml-es infúziós zsákból a beadandó Fymskina térfogatával azonos térfogatú, 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot, és azt öntse ki (a szükséges számú Fymskina 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).
3. Szívjon ki 26 ml Fymskina-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 24 órán belül be kell fejeződnie.
6. Kizárólag steril, pirogénmentes, alacsony proteinkötő képességű, beépített infúziós filtert (pórusméret 0,2 mikrométer) tartalmazó infúziós szerelékkel 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

Amennyiben szükséges, a hígított infúziós oldatot szobahőmérsékleten kell tárolni az infúzió beadása előtt. Az infúzió beadását el kell végezni az infúziós zsákban történő hígítást követő 24 órán belül. Nem fagyasztható!

Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

Fymiskina 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 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 a Fymiskina-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 Önénél 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 a Fymiskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fymiskina alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fymiskina-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fymiskina-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fymiskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Fymiskina?

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

A Fymiskina az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Fymiskina?

A Fymiskina-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 és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Plakkos pikkelysömör

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

A Fymiskina-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.

A Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók a Fymiskina alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fymiskina-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, a Fymiskina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fymiskina 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 olyasvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná a Fymiskina-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

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

A Fymiskina 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** - a Fymiskina-hoz 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 Önnek bármikor allergiás reakciója volt Fymiskina injekcióra** – Az allergiás reakciók jeleit lásd a 4. pont „A súlyos mellékhatások figyelése” fejezetében.
- **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 Fymiskina-val 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 a Fymiskina 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 a Fymiskina-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 szélütés (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és szélütés eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegekénél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a szívbetegség és a szélütés 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

A Fymiskina alkalmazása nem ajánlott 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekekénél, Crohn-betegségben szenvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekekénél és serdülőknél vagy a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekekénél, mert ebben a korcsoportban még nem vizsgálták azt.

Egyéb gyógyszerek, oltások és a Fymiskina

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. A Fymiskina-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön terhessége alatt Fymiskina-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával a Fymiskina-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 Fymiskina-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve tervezi a gyermekvállalást, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.
- Nem észlelték fejlődési rendellenességeket nagyobb kockázatát azoknál a csecsemőknél, akik az anyaméhben a Fymiskina hatásainak voltak kitéve. A Fymiskina terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért a Fymiskina alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.

- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért a Fymiskina használatakor és a legutolsó Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-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 a Fymiskina-t használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fymiskina nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Fymiskina poliszorbátokat tartalmaz

Ez a gyógyszer 0,02 mg poliszorbát 80-at tartalmaz előretöltött fecskendőnként, ami megfelel 0,04 mg/ml-nek. A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Amennyiben Ön allergiás, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

3. Hogyan kell alkalmazni a Fymiskina-t?

A Fymiskina olyan orvos irányítása és felügyelete alatt történő alkalmazásra való, aki jártas azoknak a betegségeknek a kezelésében, amelyekben a Fymiskina 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 Fymiskina-t adnak be

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

18 éves vagy idősebb felnőttek

Pikkelysömör és pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás

- Az ajánlott kezdő adag 45 mg Fymiskina. A 100 kilogrammnál (kg) nagyobb testsúlyú betegek a 45 mg helyett 90 mg-os adaggal kezdhetnek.
- 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

- A kezelés alatt az első, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os adag Fymiskina-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek, egy cseppinfúzióban a karjába (intravénás infúzió). A kezdő adag után a következő, 90 mg-os adag Fymiskina-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 Fymiskina-t 8 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mikor kell megkapnia a következő adagot.

6 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők

Pikkelysömör

- Kezelőorvosa kiszámítja majd az Önnek megfelelő adagot, beleértve azt a Fymiskina mennyiséget (térfogatot) is, amit be kell fecskendezni, hogy a helyes adagot kapja meg. Az,

hogy Önnél mi a helyes adag, attól függ, hogy az egyes adagok beadásának időpontjában mekkora az Ön testtömege.

- Ha Ön 60 kg-nál könnyebb, nincs rendelkezésre álló Fymiskina dózisforma 60 kg testtömeg alatti gyermekek számára, ezért más usztekinumab készítményt kell alkalmazni.
- Ha az Ön testtömege 60 kg és 100 kg közé esik, a javasolt adag 45 mg Fymiskina.
- Ha az Ön testtömege több mint 100 kg, a javasolt adag 90 mg Fymiskina.
- A kezdő adag után a következő adagot 4 hét múlva, majd azt követően 12 hetente fogja megkapni.

Legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Crohn-betegség

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

Hogyan adják be a Fymiskina-t

- A Fymiskina-t injekciószerűen adják a bőre alá (szubkután). A kezelése elején orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Fymiskina injekciót.
- Azonban Ön és kezelőorvosa dönthetnek úgy, hogy Ön saját magának adja be a Fymiskina-t. Ebben az esetben oktatást kap arról, hogyan kell beadni önmagának a Fymiskina injekciót. 6 éves és idősebb gyermekeknél javasolt, hogy a Fymiskina-t egy egészségügyi szakember adja be, illetve a gondozó, megfelelő oktatás után.
- A Fymiskina 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 Fymiskina-t alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Fymiskina-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Fymiskina alkalmazását

A Fymiskina 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 usztekinumab készítményeket alkalmazóknál ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a súlyos allergiás reakció (anafilaxia). Jelek beleértve:
 - o légzési vagy nyelési nehézség,
 - o alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédélgést okozhat,
 - o arcduzzanat, ajakduzzanat, szájduzzanat vagy torokduzzanat.
- Az allergiás reakció gyakori jele a bőrkiütés és a csalánkiütés (ez 100 betegből legfeljebb 1 betegnél fordulhat elő).

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 a Fymiskina-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).

A Fymiskina 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 a Fymiskina 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,
- vizelelkor 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 a Fymiskina-t. 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 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 bőrterületeken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatásban 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 a Fymskina-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 Fymskina előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten is tárolhatók, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyekre a hűtőszekrényből történő első kivétel és a szükséges megsemmisítés időpontját. A megsemmisítés időpontja nem

lehet későbbi időpont, mint az eredetileg megadott, dobozra nyomtatott lejárati időpont. Ha egy előretöltött fecskendőt már szobahőmérsékleten tárolnak (legfeljebb 30 °C-on), nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 30 napon belül vagy az eredetileg megadott lejárati időpontban, amelyik időpont előbb bekövetkezik.

- Ne rázza a Fymiskina előretöltött fecskendőket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárati idő (Felh./Felhasználható) 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 „A csomagolás tartalma és egyéb információk”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták.

A Fymiskina 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 gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Fymiskina?

- A készítmény hatóanyaga az usztekinumab. 45 mg usztekinumabot tartalmaz 0,5 ml koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80 (E433), szacharóz, injekcióhoz való víz és sósav (a pH beállításához).

Milyen a Fymiskina külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fymiskina tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy világos barnássárga injekciós oldat. A Fymiskina 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 gyártó

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

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

BE / BG / CZ / DK / EE / IE / IS / EL / ES / FR / HR / IT / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Τηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Németország

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

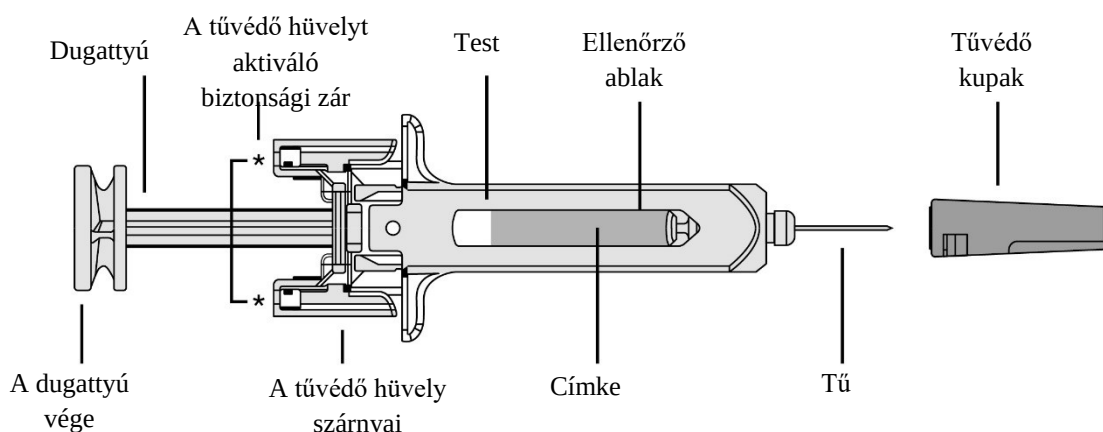
(<https://www.ema.europa.eu/>) található.

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 a Fymskina injekciót. Ha ez történik, oktatást kap arról, hogyan kell beadni a Fymskina injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az öninjekciózással kapcsolatban. 6 éves és idősebb gyermekeknél javasolt, hogy a Fymskina-t egy egészségügyi szakember adja be, illetve a gondozó, megfelelő oktatás után.

- Ne keverje a Fymskina-t más injekciós folyadékokkal.
- Ne rázza a Fymskina 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. Mialatt hagyja, hogy szobahőmérsékletűre melegedjen, ne távolítsa el a fecskendő tujének 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.
- Ne érintse meg a tűvédő hüvelyt aktiváló biztonsági zárat (az 1. ábrán csillaggal [*] jelölve), így megelőzi, hogy a tűvédő idő előtt befedje a tűt.
- Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha azt kemény felületre ejtették.

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

- az előretöltött fecskendők száma és a hatáserősség megfelelő:
 - o ha adagja 45 mg, egy 45 mg-os előretöltött fecskendő Fymskina-t fog kapni;
 - o ha adagja 90 mg, két 45 mg-os előretöltött fecskendő Fymskina-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 vagy enyhén opálos, színtelen vagy világos barnássárga;

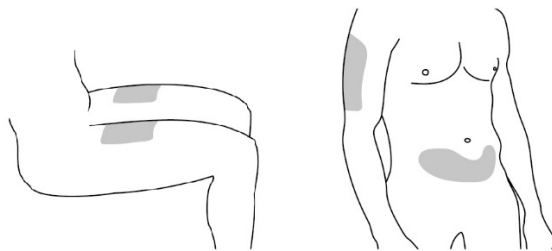
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem színeződött el, nem zavaros és nem tartalmaz idegen részecskéket;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem fagyott meg.

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).

- A Fymiskina-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 adjja, amelyet érint a pikkelysömör.
- Ha valaki segít Önnek az injekció beadásában, az injekció beadási helyeként választhatja a felkart is.



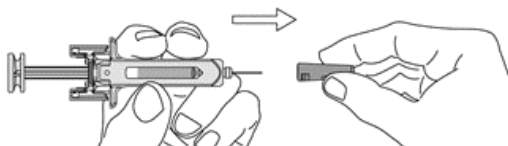
2. ábra: A szürkével színezett területek ajánlottak az injekciózásra

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.

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 leest. Ha ilyen történik, forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészhöz.

- A tűvédő kupak eltávolítása után azonnal injekciózza be az adagot.

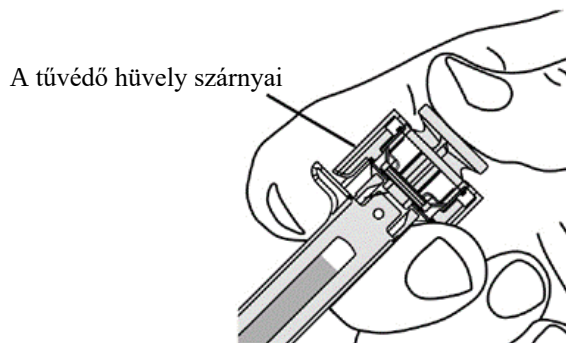
4. Injekciózza be az adagot:

- 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).



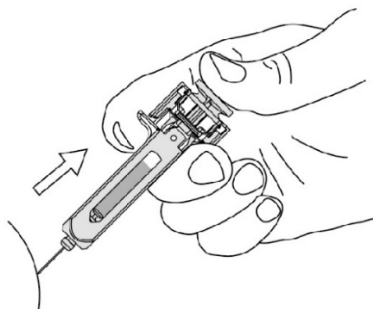
4. ábra

- 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).



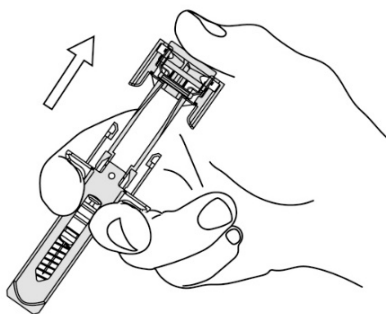
5. ábra

- 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

Fymiskina 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 a Fymiskina-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 Önénél 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 a Fymiskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Fymiskina alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Fymiskina-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Fymiskina-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Fymiskina, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer a Fymiskina?

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

A Fymiskina az immunszuppresszánsoknak nevezett gyógyszerek csoportjába tartozik. Ezek a gyógyszerek az immunrendszer egy részének gyengítésén keresztül hatnak.

Milyen betegségek esetén alkalmazható a Fymiskina?

A Fymiskina-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 és legalább 40 kg testtömegű gyermekeknél és serdülőknél.

Plakkos pikkelysömör

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

A Fymiskina-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.

A Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-t adhatnak Önnek.

2. Tudnivalók a Fymiskina alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Fymiskina-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, a Fymiskina alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Fymiskina 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 olyasvalaki közelében tartózkodott, aki tüdőgümőkórban (tbc) szenvedhetett. Mielőtt megkapná a Fymiskina-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

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

A Fymiskina 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** - a Fymiskina-hoz 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) 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 Önnek bármikor allergiás reakciója volt a Fymiskina injekcióra** – az allergiás reakciók jeleit lásd a 4. pont „A súlyos mellékhatások figyelése” fejezetében.
- **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 Fymiskina-val 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 a Fymiskina 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 a Fymiskina-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 szélütés (sztrók)

Egy vizsgálatban szívroham és szélütés eseteit figyelték meg usztekinumabbal kezelt pikkelysömörös betegeknél. Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja Önnél a szívbetegség és a szélütés 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

A Fymiskina alkalmazása nem ajánlott 6 évesnél fiatalabb, pikkelysömörben szenvedő gyermekeknél, Crohn-betegségben szenvedő, 40 kg-nál kisebb testtömegű gyermekeknél és serdülőknél vagy a pikkelysömört kísérő ízületi gyulladásban szenvedő, 18 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mert ebben a korcsoportban még nem vizsgálták azt.

Egyéb gyógyszerek, oltások és a Fymiskina

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét:

- ha bármilyen más gyógyszert szed vagy nemrégiben szedett, vagy szedni tervez,
- ha nemrégiben oltást kapott vagy oltást fog kapni. A Fymiskina-kezelés alatt nem kaphat bizonyos típusú oltásokat (élő kórokozót tartalmazó oltások).
- Ha Ön terhessége alatt Fymiskina-t kapott, beszéljen gyermeke kezelőorvosával a Fymiskina-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 Fymiskina-t kapott, kivéve, ha gyermeke kezelőorvosa mást javasol.

Terhesség és szoptatás

- Ha Ön terhes, vagy úgy gondolja, hogy terhes lehet, illetve tervezi a gyermekvállalást, kérjen tanácsot kezelőorvosától, mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert.
- Nem észlelték fejlődési rendellenességek nagyobb kockázatát azoknál a csecsemőknél, akik az anyaméhben a Fymiskina hatásainak voltak kitéve. A Fymiskina terhes nőknél történő alkalmazásával kapcsolatban azonban korlátozott mennyiségű tapasztalat áll rendelkezésre. Ezért a Fymiskina alkalmazását terhesség alatt lehetőség szerint kerülni kell.

- Ha Ön fogamzóképes nő, tanácsos elkerülnie a teherbe esést, és ezért a Fymiskina használatakor és a legutolsó Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-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 Fymiskina-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 a Fymiskina-t használja, nem teheti egyszerre mindkettőt.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Fymiskina nem vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A Fymiskina poliszorbátokat tartalmaz

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

3. Hogyan kell alkalmazni a Fymiskina-t?

A Fymiskina olyan orvos irányítása és felügyelete alatt történő alkalmazásra való, aki jártas azoknak a betegségeknek a kezelésében, amelyekben a Fymiskina 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 Fymiskina-t adnak be

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

18 éves vagy idősebb felnőttek

Pikkelysömör és pikkelysömört kísérő ízületi gyulladás

- Az ajánlott kezdő adag 45 mg Fymiskina. A 100 kilogrammnál (kg) nagyobb testsúlyú betegek a 45 mg helyett 90 mg-os adaggal kezdek.
- 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

- A kezelés alatt az első, megközelítőleg 6 mg/ttkg-os adag Fymiskina-t kezelőorvosa fogja beadni Önnek, egy cseppinfúzióban a karjába (intravénás infúzió). A kezdő adag után a következő, 90 mg-os adag Fymiskina-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 Fymiskina-t 8 hetenként fogják beadni. Kezelőorvosa el fogja dönteni, mikor kell megkapnia a következő adagot.

6 éves vagy idősebb gyermekek és serdülők

Pikkelysömör

- Kezelőorvosa kiszámítja az Önnek megfelelő adagot, beleértve azt a Fymiskina 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 Ön 60 kg-nál könnyebb, nincs rendelkezésre álló Fymiskina dózisforma 60 kg testtömeg alatti gyermekek számára, ezért más usztekinumab készítményt kell alkalmazni.
- Ha az Ön testtömege 60 kg és 100 kg közé esik, a javasolt adag 45 mg Fymiskina.
- Ha az Ön testtömege több mint 100 kg, a javasolt adag 90 mg Fymiskina.
- A kezdő adag után a következő adagot 4 hét múlva, majd azt követően 12 hetente fogja megkapni.

Legalább 40 kg testtömegű gyermekek és serdülők

Crohn-betegség

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

Hogyan adják be a Fymiskina-t

- A Fymiskina-t injekciószerűen adják a bőre alá (szubkután). A kezelése elején orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adhatja be a Fymiskina injekciót.
- Azonban Ön és kezelőorvosa dönthetnek úgy, hogy Ön saját magának adja be a Fymiskina-t. Ebben az esetben oktatást kap arról, hogyan kell beadni önmagának a Fymiskina injekciót. 6 éves és idősebb gyermekeknek javasolt, hogy a Fymiskina-t egy egészségügyi szakember adja be, illetve a gondozó, megfelelő oktatás után.
- A Fymiskina 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 Fymiskina-t alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni a Fymiskina-t

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

Ha idő előtt abbahagyja a Fymiskina alkalmazását

A Fymiskina 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 usztekinumab készítményeket alkalmazóknál ritka (1000 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet) a súlyos allergiás reakció (anafilaxia). Jelek beleértve:
 - o légzési vagy nyelési nehézség,
 - o alacsony vérnyomás, amely szédülést vagy szédélgést okozhat,
 - o 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 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 a Fymiskina-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).

A Fymiskina 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 a Fymiskina 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,
- vizeletkor 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 a Fymiskina-t. 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 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 bőrterületeken vörös, kiemelkedő, hámló bőrkiütés, esetleg ízületi fájdalommal együtt).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél 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 a Fymskina-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 Fymskina előretöltött fecskendők szobahőmérsékleten is tárolhatók, legfeljebb 30 °C-on, egyszeri alkalommal, legfeljebb 30 napig, a fénytől való védelem érdekében eredeti dobozukban. Jegyezze fel a dobozon feltüntetett helyekre a hűtőszekrényből

történő első kivétel és a szükséges megsemmisítés időpontját. A megsemmisítés időpontja nem lehet későbbi időpont, mint az eredetileg megadott, a dobozra nyomtatott lejárat időpont. Ha egy előretöltött fecskendő már szobahőmérsékleten tárolnak (legfeljebb 30 °C-on), nem szabad visszatenni a hűtőszekrénybe. Semmisítse meg a fecskendőt, ha nem használta fel szobahőmérsékleten történő tárolás esetén 30 napon belül vagy az eredetileg megadott lejárat időpontban, amelyik időpont előbb bekövetkezik.

- Ne rázza a Fymiskina előretöltött fecskendőket. Hosszas, erőteljes rázás károsíthatja a gyógyszert.

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert:

- a címkén és dobozon feltüntetett lejárat idő (Felh./Felhasználható) után. A lejárat idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- ha az oldat elszíneződött, zavaros vagy lebegő idegen részecskék láthatók benne (lásd még 6. pont „A csomagolás tartalma és egyéb információk”),
- ha tudja vagy úgy véli a gyógyszer extrém hőhatásnak lehetett kitéve (véletlenül megfagyott vagy melegítették),
- ha a készítményt erősen rázták.

A Fymiskina 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 a Fymiskina?

- A készítmény hatóanyaga az usztekinumab. 90 mg usztekinumabot tartalmaz 1 ml koncentrátumot tartalmazó előretöltött fecskendőnként.
- Egyéb összetevők: L-hisztidin, poliszorbát 80 (E433), szacharóz, injekcióhoz való víz és sósav (a pH beállításához).

Milyen a Fymiskina külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

A Fymiskina tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy világos barnássárga injekciós oldat. A Fymiskina 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 gyártó

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Németország

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

BE / BG / CZ / DK / EE / IE / IS / EL / ES / FR / HR / IT / CY / LV / LT / LU / HU / MT / NL / NO / AT / PL / PT / RO / SI / SK / FI / SE

Formycon AG
Tel/Tél/Тел./Tlf/Tηλ/Sími/Puh: + 49 89 864 667 100

Németország

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

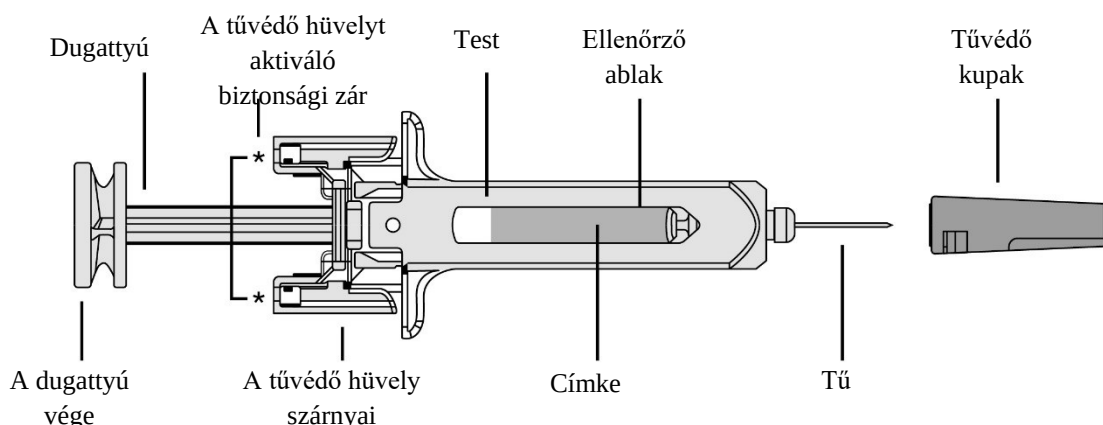
A gyógyszeréről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu/>) található.

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 a Fymskina injekciót. Ha ez történik, oktatást kap arról, hogyan kell beadni a Fymskina injekciót. Beszéljen kezelőorvosával, ha bármilyen kérdése van az öninjekciózással kapcsolatban. 6 éves és idősebb gyermekeknél javasolt, hogy a Fymskina-t egy egészségügyi szakember adja be, illetve a gondozó, megfelelő oktatás után.

- Ne keverje a Fymskina-t más injekciós folyadékokkal.
- Ne rázza a Fymskina 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. 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.
- Ne érintse meg a tűvédő hüvelyt aktiváló biztonsági zárat (az 1. ábrán csillaggal [*] jelölve), így megelőzi, hogy a tűvédő idő előtt befedje a tűt.
- Ne használja fel az előretöltött fecskendőt, ha azt kemény felületre ejtették.

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

- az előretöltött fecskendők száma és a hatáserősség megfelelő:
o ha adagja 90 mg, egy 90 mg-os előretöltött fecskendő Fymskina-t fog kapni.
- ez a megfelelő gyógyszer;
- lejárat ideje nem múlt el;
- az előretöltött fecskendő nem sérült;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat tiszta vagy enyhén opálos, színtelen vagy világos barnássárga;
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem színeződött el, nem zavaros és nem tartalmaz idegen részecskéket;

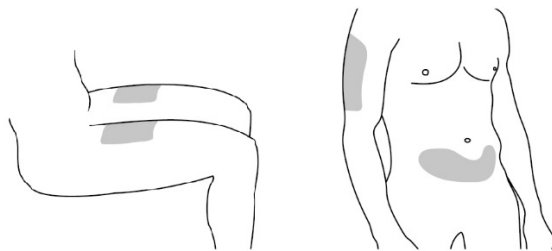
- az előretöltött fecskendőben lévő oldat nem fagyott meg.

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).

- A Fymskina-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.



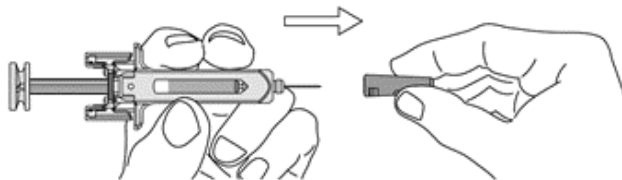
2. ábra: A szürkével színezett területek ajánlottak az injekciózásra

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.

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 az 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:

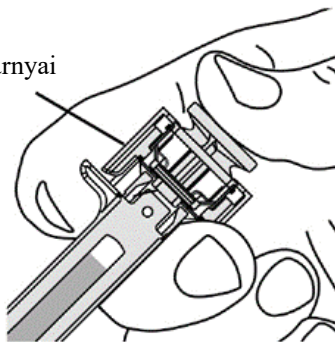
- Fogja egyik keze középső és a mutatóujja közé az előretöltött fecskendőt, hüvelykujját pedig helyezze a dugattyú végének tetejére. A másik kezével finoman csippentse össze a megtisztított bőrt a hüvelykujja és a mutatóujja közé. Ne szorítsa erősen.
- Az eljárás közben egyszer se húzza vissza a dugattyút.
- Egyszeri és gyors mozdulattal szúrja a tűt teljesen a bőrbe (lásd 4. ábra).



4. ábra

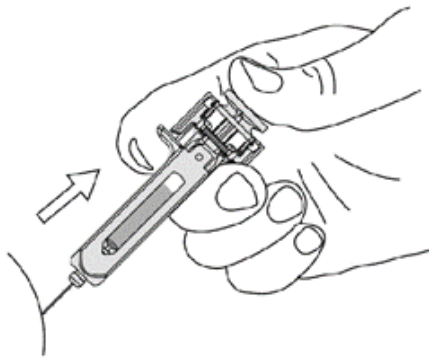
- A teljes gyógyszer mennyiséget adja be úgy, hogy addig nyomja a dugattyút, ameddig a dugattyú vége teljesen a tűvédő hüvely szárnyai közé kerül (lásd 5. ábra).

A tűvédő hüvely szárnyai



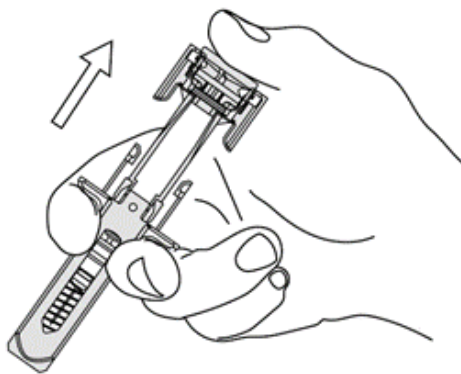
5. ábra

- 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