

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Fymskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 130 mg af ustekinumabi í 26 ml (5 mg/ml).

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgG1k einstofna mótefni fyrir interleukín (IL)-12/23 framleitt í frumum úr eggjastokkum kínvæskra hamstra með DNA samrunaerfðatækni.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 10,4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 26 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Lausnin er tær og litlaus eða örlítið gulbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Fymskina er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með TNF α -hemli.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Fymskina er ætlað til meðferðar hjá börnum, sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd, með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með lífræðilegum lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fymskina innrennslisþykkni, lausn er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti lækna sem hafa reynslu í greiningu og meðferð á Crohns sjúkdómi.

Fymskina innrennslisþykkni, lausn á aðeins að nota sem innleiðsluskammt í bláæð.

Skammtar

Fullorðnir

Crohns sjúkdómur

Fymskina meðferð á að hefja með stökum skammti í bláæð sem byggður er á líkamsþyngd.

Innrennslislausnin á að vera samsett úr nokkrum Fymskina 130 mg hettuglösum eins og tilgreint er í

töflu 1 (sjá kafla 6.6 fyrir undirbúning).

Tafla 1 Upphafsskammtur Fymskina í bláæð

Þyngd sjúklings þegar skammturinn er gefinn	Ráðlagður skammtur ^a	Fjöldi 130 mg Fymskina hettuglasa
≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a U.þ.b. 6 mg/kg

Fyrsta skammtinn undir húð á að gefa í viku 8 eftir skammtinn í bláæð. Fyrir síðari skammta undir húð, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymskina stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ustekinumab hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Crohns sjúkdómur hjá börnum (sjúklingar sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd)

Fymskina meðferð á að hefja með stökum skammti í bláæð sem byggður er á líkamsþyngd. Innrennslislausnin á að vera samsett úr nokkrum Fymskina 130 mg hettuglösum eins og tilgreint er í töflu 2 (sjá kafla 6.6 fyrir undirbúning).

Tafla 2 Upphafsskammtur Fymskina í bláæð

Þyngd sjúklings þegar skammturinn er gefinn	Ráðlagður skammtur ^a	Fjöldi 130 mg Fymskina hettuglasa
≥ 40 kg til ≤ 55 kg	260 mg	2
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg	3
> 85 kg	520 mg	4

^a U.þ.b. 6 mg/kg

Fyrsta skammtinn undir húð á að gefa í viku 8 eftir skammtinn í bláæð. Fyrir síðari skammta undir húð, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymskina stungulyf, lausn (hettuglas) og stungulyf, lausn í áfylltri sprautu.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ustekinumabs við meðferð á Crohns sjúkdómi hjá börnum sem vega minna en 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Fymskina 130 mg er eingöngu til notkunar í bláæð. Það á að gefa á a.m.k. einni klst. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efni eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíniska þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá sérlyfjaheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er á greinilegan hátt.

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum og í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með sóra hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á ustekinumabi (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar hjá sjúklingum á meðferð með ustekinumabi, þ.m.t. endurvirkjun berkla, aðrar tækifærissýkingar af völdum baktería (þ.m.t. ódæmigerð sýking af völdum mýkóbaktería, heilahimnubólga af völdum listeriu, lungnabólga af völdum legionellu og nókardíuveiki), tækifærissýkingar af völdum sveppa, tækifærissýkingar af völdum veira (þ.m.t. heilabólga af völdum herpes simplex 2) og sýkingar af völdum sníkjudýra (þ.m.t. bogfrymlasótt í augum).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu Fymskina (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með Fymskina er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. Fymskina á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en Fymskina er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með Fymskina er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með teiknum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á Fymskina meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef teikn eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa Fymskina fyrir en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneigingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklingar sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum og í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu, gerð á sjúklingum með sóra, fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8). Hætta á illkynja sjúkdómi getur verið meiri hjá sjúklingum með sóra sem hafa fengið meðferð með öðrum lífefnalyfjum í sjúkdómsferlinu.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á ustekinumab meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum Fymskina.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Altæk ofnæmisviðbrögð og ofnæmisviðbrögð í öndunarfærum

Altæk

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðaofnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf Fymskina (sjá kafla 4.8).

Innrennslistengd viðbrögð

Innrennslistengd viðbrögð komu fram í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg innrennslistengd viðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð við innrennslinu. Ef alvarleg eða lífshættuleg viðbrögð koma fram skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf ustekinumabs.

Öndunarfæri

Greint hefur verið frá tilvikum ofnæmislungnablöðrubólgu, eósínófíl lungnabólgu og

trefjunarlungnabólgu sem er ekki smitandi við notkun ustekinumabs eftir veitingu markaðsleyfis. Klínísk einkenni voru meðal annars hósti, mæði og millivefsíferð eftir einn til þrjá skammta. Alvarlegar útkomur hafa meðal annars verið öndunarbílun og löng sjúkrahúsinnlögn. Greint hefur verið frá bata eftir að gjöf ustekinumabs var hætt og einnig, í sumum tilvikum, eftir gjöf barkstera. Ef sýking hefur verið útilokuð og sjúkdómsgreining staðfest skal hætta gjöf ustekinumabs og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar m.a. hjartadrep og heilablóðfall hefur komið fram í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með sóra sem hafa fengið ustekinumab. Meðan á meðferð með Fymiskina stendur á að meta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma reglulega.

Ónæmisaðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða Fymiskina. Sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á ustekinumab meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af Fymiskina og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.5 og 4.6). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Sjúklingum sem eru á Fymiskina meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með ustekinumabi bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á sóra hafa öryggi og verkun ustekinumabs samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósameðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu virtist samhliða gjöf ónæmisbælandi lyfja eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og Fymiskina og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

Ustekinumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort Fymiskina geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með sóra (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellusóra geta þróað með sér sóra ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum sóra ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá sórasjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með Fymiskina ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Kvillar tengdir rauðum úlfum

Greint hefur verið frá tilvikum um kvilla tengdum rauðum úlfum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ustekinumabi, þ.m.t. helluroða í húð og heilkenni sem líkist rauðum úlfum. Ef vefjaskemmdir koma fram, einkum á húðsvæðum sem útsett eru fyrir sól eða samhliða liðverkjum, skal sjúklingur leita

læknisaðstoðar tafarlaust. Ef greining á kvilla tengdum rauðum úlfum er staðfest skal hætta notkun ustekinumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum við samþykktum ábendingum leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærri meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

Natríuminnihald

Fymskina inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar er Fymskina þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Taka þarf tillit til þess hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði (sjá kafla 6.6).

Fymskina inniheldur pólýsorböt

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða Fymskina.

Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í 3. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá sórasjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbúprófen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsökuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar ($> 5\%$ af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), 6-mercaptopurin, azathioprin og barkstera til inntöku hjá sjúklingum með soralíðagigt, Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með soralíðagigt eða Crohns sjúkdóm eða vegna fyrri útsetningar fyrir lífefnalyfjum (þ.e. and-TNF α lyfjum og/eða vedolizumabi) hjá sjúklingum með sáraristilbólgu.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn og 1. stigs rannsókn hjá einstaklingum með virkan Crohns sjúkdóm benda ekki til þess að aðlagða þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á sóra hafa öryggi og virkni ustekinumabs samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum og ljósameðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á soralíðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu virtist samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Upplýsingar sem safnað var með framsýnum hætti um allnokkurn fjölda þungana með þekktri útkomu sem útsettar voru fyrir ustekinumabi, þ.m.t. fleiri en 450 meðgöngur sem útsettar voru á fyrsta þriðjungi, benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum hjá nýburum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3).

Hins vegar er takmörkuð klínísk reynsla fyrir hendi. Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun Fymskina á meðgöngu.

Ustekinumab fer yfir fylgjuna og hefur greinst í sermi ungbarna sem fæðst hafa konum sem fengu meðferð með ustekinumabi á meðgöngu. Klínísk áhrif þessa eru ekki þekkt, en þó er augin hættu á sýkingu hjá ungbörnum eftir fæðingu, sem útsett eru fyrir ustekinumabi í móðurkviði. Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.4 og 4.5). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum gögnum benda til þess að ustekinumab skiljist út í brjóstamjólki í mjög litlu magni. Ekki er vitað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf meðan á meðferð standur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með Fymskina, m.t.t. ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af Fymskina meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fymskina hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksbólga og höfuðverkur. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af ustekinumabi sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4). Heildaröryggi var svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 14 annars og þriðja stigs rannsóknum hjá 6.710 sjúklingum (4.135 með sóra og/eða sóraliðagigt, 1.749 með Crohns sjúkdóm og 826 sjúklingar með sáraristilbólgu). Þ.m.t. útsetning fyrir ustekinumabi á tímabilum með og án samanburðar í klínísku rannsóknunum hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu í a.m.k. 6 mánuði (4.577 sjúklingar) eða a.m.k. í 1 ár (3.648 sjúklingar). 2.194 sjúklingar með sóra, Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu voru útsettir í a.m.k. 4 ár en 1.148 sjúklingar með sóra eða Crohns sjúkdóm voru útsettir í a.m.k. 5 ár.

Tafla 3 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar

($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 3 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksþólga, skútabólga Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, tannsykingar, ristill, sýking í neðri hluta öndunarvegjar, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar, sveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: Andlitstaugarlömum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla Mjög sjaldgæfar: Ofnæmislungnablöðrubólga, eósínófil lungnabólga Koma örsjaldan fyrir: Trefjunarlungnabólga*
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarbólusóri, húðflögnun, þrymlabólur Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga, ofnæmisæðabólga Koma örsjaldan fyrir: Bólublöðrusóttarlíki, helluroði í húð
Stoðkerfi og bandvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði), þróttleysi

* Sjá kafla 4.4, Altæk ofnæmisviðbrögð og ofnæmisviðbrögð í öndunarfærum.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknnum með lyfleysu á sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta þessara klínísku rannsókna þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,36 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,34 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,03 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (30 alvarlegar sýkingar á 930 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,03 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (15 alvarlegar sýkingar á 434 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra rannsókna á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu fyrir ustekinumabi í 15.227 sjúklingaár hjá 6.710 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,2 ár, 1,7 ár í rannsóknum á sórasjúkdómum, 0,6 ár í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og 2,3 ár í rannsóknum á sáraristilbólgu. Tíðni sýkinga var 0,85 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,02 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (289 alvarlegar sýkingar á 15.227 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru lungnabólga, ígerð i endaparmi, húðbeðsbólga, sarpbólga, maga- og garnabólga og veirusýkingar.

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berklasýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoníazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku rannsóknanna á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,11 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 929 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,23 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 434 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,43 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 929 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,46 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 433 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu sem gefa mynd af útsetningu fyrir ustekinumabi í 15.205 sjúklingar hjá 6.710 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,2 ár, 1,7 ár í rannsóknum á sórasjúkdómum, 0,6 ár í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og 2,3 ár í rannsóknum á sáraristilbólgu. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 76 sjúklingum á 15.205 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,94 [95% öryggisbil: 0,73; 1,18], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni).

Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,46 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (69 sjúklingar á 15.165 sjúklingaár í eftirfylgni). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (3:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt (sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð og viðbrögð við innrennsli

Í innleiðslurannsóknum með gjöf í bláæð á Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu var ekki greint frá bráðaofnæmi eða öðrum alvarlegum innrennslisviðbrögðum eftir stakan skammt í bláæð. Í rannsóknunum greindu 2,2% af 785 sjúklingum sem fengu lyfleysu og 1,9% af 790 sjúklingum sem fengu ráðlagðan skammt af ustekinumabi frá aukaverkunum meðan á innrennslinu stóð eða innan klukkustundar frá innrennsli. Eftir markaðssetningu hefur verið tilkynnt um alvarleg innrennslitengd viðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmisviðbrögð við innrennslinu (sjá kafla 4.4).

Börn

Börn 6 ára og eldri með skellusóra

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá börnum með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra. Önnur rannsóknin náði til 110 sjúklinga á aldrinum 12 til 17 ára sem fengu meðferð í allt að 60 vikur og hin rannsóknin náði til 44 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára sem fengu meðferð í allt að 56 vikur. Almennt voru tilkynntar aukaverkanir í þessum tveimur rannsóknum, með öryggisupplýsingum sem náðu yfir allt að 1 ár, svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellusóra hjá fullorðnum.

Börn með Crohns sjúkdóm sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í einni 1. stigs rannsókn að viku 240 og einni 3. stigs rannsókn að viku 52, hjá börnum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm. Almennt var öryggi hjá þessum hópi (n = 71) svipað og kom fram í fyrri rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmtun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukín hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Fymskina er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar er að finna á vef Lyfjastofnunar Evrópu; <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG1κ sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukín (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4+ T frumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og sóra, sóraliðagigt og Crohns sjúkdómi.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klíníska verkun á sóra, sóraliðagigt og Crohns sjúkdóm með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm dró meðferð með ustekinumabi úr bólgumerkjum þ.m.t. CRP (C-reactive protein) og calprotectin í hægðum á innleiðslutímabilinu sem viðhélst síðan út viðhaldstímabilið. CRP var metið á meðan framlengdu rannsókninni stóð og yfirleitt viðhélst lækkinin sem kom fram á viðhaldstímabilinu út viku 252.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á sórarannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða mótefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur sórasjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatítrar voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun ustekinumabs var metið í þremur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] skor ≥ 220 og ≤ 450). Klíníska þróunaráætlunin samanstóð af tveimur 8 vikna innleiðslurannsóknum með gjöf í bláæð (UNITI-1 og UNITI-2) sem fylgt var eftir með 44 vikna slembaðri rannsókn með gjöf undir húð þar sem meðferð var viðhaldið eða hætt (IM-UNITI), sem samsvarar 52 vikna meðferð.

Innleiðslurannsóknirnar tóku til 1.409 (UNITI-1 n = 769; UNITI-2 n = 640) sjúklinga. Aðalendapunktur í báðum innleiðslurannsóknunum var hlutfall þátttakenda sem sýndi klíniska svörun (skilgreint sem lækun á CDAI skori um ≥ 100 stig) í viku 6. Verkunarniðurstöðum var safnað saman og greining var gerð út viku 8 í báðum rannsóknunum. Samhliða gjöf barkstera til inntöku, ónæmistemperandi lyfja, amínósalicýlata og sýklalyfja var leyfð og 75% sjúklinga héldu áfram með minnst eitt þessara lyfja. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað og fengu staka gjöf í bláæð af annaðhvort ráðlögðum þrepaskiptum skammti u.þ.b. 6 mg/kg (sjá töflu 1, kafla 4.2), fastan 130 mg skammt af ustekinumabi eða lyfleysu í viku 0.

Hjá sjúklingum í UNITI-1 hafði fyrri and-TNF α meðferð brugðist eða þoldist ekki. Hjá u.þ.b. 48% sjúklinga hafði ein fyrri and-TNF α meðferð brugðist og hjá 52% höfðu 2 eða 3 fyrri and-TNF α meðferðir brugðist. Í rannsókninni höfðu 29,1% sjúklinga verið með ófullnægjandi svörun í upphafi (primary non-responders), 69,4% svöruðu en hættu síðan að svara (secondary non-responders) og 36,4% þoldu ekki and-TNF α meðferðir.

Hjá sjúklingum í UNITI-2 hafði minnst ein hefðbundin meðferð brugðist þ.m.t. meðferð með barksterum eða ónæmistemperandi lyfjum og sjúklingarnir höfðu annaðhvort ekki fengið and-TNF α meðferð áður (68,6%) eða höfðu fengið anti-TNF α meðferð áður sem hafði ekki brugðist (31,4%).

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klíniska svörun og sjúkdómshlé í ustekinumab hópnum miðað við lyfleysu (tafla 4). Klínísk svörun og sjúkdómshlé var greinilegt nú þegar í viku 3 í ustekinumab hópnum og bati hélt áfram út viku 8. Í þessum innleiðslurannsóknum var verkun meiri og viðhélst betur í hópnum sem fékk þrepaskipta skömmun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmun ráðlögð sem innleiðsluskammtur í bláæð.

Tafla 4: Innleiðsla klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Lyfleysa N = 247	Ráðlagður skammtur ustekinumabs N = 249	Lyfleysa N = 209	Ráðlagður skammtur ustekinumabs N = 209
Klínískt sjúkdómshlé, viku 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klínísk svörun (100 stig), viku 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klínísk svörun(100 stig), viku 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 stiga svörun, viku 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70 stiga svörun, viku 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI skor < 150; Klínísk svörun er skilgreind sem lækun á CDAI skori um minnst 100 stig eða klínískt sjúkdómshlé

70 stiga svörun er skilgreind sem lækun á CDAI skori um minnst 70 stig

* And-TNF α meðferðarrestur

** Meðferðarrestur hefðbundinnar meðferðar

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Í viðhaldsrannsókninni (IM-UNITI) voru 388 sjúklingar metnir sem náðu 100 stiga klínískri svörun í viku 8 á innleiðslutímabilinu með ustekinumabi í rannsóknum UNITI-1 og UNITI-2. Sjúklingum var slembiraðað og fengu viðhaldsmeðferð undir húð, annaðhvort 90 mg ustekinumab á 8 vikna fresti, 90 mg ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur (fyrir ráðlagða viðhaldsskammta sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymiskina stungulyf, lausn í áfylltri sprautu).

Klínísk svörun og sjúkdómshlé viðhélst hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í ustekinumab hópnum miðað við í lyfleysu hópnum í viku 44 (sjá töflu 5).

Tafla 5: Viðhald klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í IM-UNITI (viku 44; 52 vikum frá upphafi innleiðsluskammts)

	Lyfleysa*	90 mg ustekinumab	90 mg ustekinumab
--	-----------	----------------------	----------------------

	N = 131 [†]	á 8 vikna fresti N = 128 [†]	á 12 vikna fresti N = 129 [†]
Klínískt sjúkdómshlé	36%	53% ^a	49% ^b
Klínísk svörun	44%	59% ^b	58% ^b
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera	30%	47% ^a	43% ^c
Klínískt sjúkdómshlé hjá sjúklingum:			
í sjúkdómshléi við upphaf viðhaldsmeðferðar	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
sem komu úr rannsókn CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
sem hafa ekki fengið fyrri meðferð með and-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
sem komu úr rannsókn CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI skor < 150. Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun á CDAI skori um minnst 100 stig eða klínískt sjúkdómshlé

* Lyfleysuhópurinn samanstóð af sjúklingum sem svöruðu ustekinumabi og var slembiraðað og fengu lyfleysu við upphaf viðhaldsmeðferðar.

[†] Sjúklingar sem voru með 100 stiga klíniska svörun ustekinumabs við upphaf viðhaldsmeðferðar

[‡] Sjúklingar þar sem hefðbundin meðferð hafði brugðist en ekki and-TNF α meðferð

[§] Sjúklingar sem fengu bakslag með/þoldu ekki and-TNF α meðferð

^a p < 0,01

^b p < 0,05

^c tölulega marktækt (p < 0,05)

Í IM-UNITI viðhélst svörun við ustekinumabi ekki hjá 29 af 129 sjúklingum við meðferð á 12 vikna fresti og leyft var að aðlaga skammta til að fá ustekinumab á 8 vikna fresti. Svörunarrestur var skilgreindur sem CDAI skor $\geq$ 220 stig og $\geq$ 100 stiga aukning frá upphaflegu CDAI skori. Hjá þessum sjúklingum var klínísku sjúkdómshléi náð hjá 41,4% sjúklinga 16 vikum eftir skammtaaðlögun.

Sjúklingar sem svöruðu ekki klínískt ustekinumab-innleiðslu í viku 8 í UNITI-1 og UNITI-2 innleiðslurannsóknunum (476 sjúklingar) gengu í óslembaða hluta viðhaldsrannsóknarinnar (IM- UNITI) og fengu þá 90 mg ustekinumab með inndælingu undir húð á þeim tímapunkti. Átta vikum síðar hafði klínísk svörun náðst hjá 50,5% sjúklinga og fengu þeir áfram viðhaldsskammt á 8 vikna fresti. Hjá meirihluta þessara sjúklinga, sem héldu áfram á viðhaldsskammti, viðhélst svörunin (68,1%) og sjúkdómshléi var náð (50,2%) í viku 44, svipað hlutfall og hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu ustekinumab-innleiðslu.

Af 131 sjúklingi sem svaraði ustekinumab-innleiðslu og var slembiraðað í lyfleysuhóp í upphafi viðhaldsrannsóknarinnar, hætti svörun síðan að koma fram hjá 51 sjúklingi sem fékk þá 90 mg ustekinumab undir húð á 8 vikna fresti. Flestir sjúklinganna sem hættu að svara og fengu aftur ustekinumab gerðu það innan 24 vikna frá innleiðsluinnrennslinu. Af þessum 51 sjúklingi náðist klínísk svörun hjá 70,6% og klínískt sjúkdómshlé náðist hjá 39,2% 16 vikum eftir fyrsta ustekinumab skammtinn undir húð.

Í IM-UNITI gátu sjúklingar sem luku 44 vikum í rannsókninni haldið áfram meðferð í framlengdri rannsókn. Hjá þeim 567 sjúklingum sem tóku þátt og fengu meðferð með ustekinumabi í framlengdu rannsókninni viðhélst klínískt sjúkdómshlé og svörun yfirleitt út viku 252 bæði hjá þeim sjúklingum þar sem TNF meðferðir höfðu brugðist og hjá þeim sem hefðbundnar meðferðir höfðu brugðist.

Engar nýjar upplýsingar varðandi öryggi komu fram í framlengdu rannsókninni við allt að 5 ára meðferð hjá sjúklingum með Crohn's sjúkdóm.

Holsjárskoðun

Útlit slímhúðar var metið með holsjárskoðun hjá 252 sjúklingum með virkan sjúkdóm sem uppfyllti skilyrði við holsjárskoðun við upphaf í undirrannsókn. Aðalendapunktur var breyting frá upphafsgildi á SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), samsett skor fyrir 5 dausgarnar-ristilhuta yfir sár til staðar/stærð sára, hlutfall slímhúðaryfirborðs sem þakið er sárum, hlutfall slímhúðaryfirborðs með aðrar skemmdir og þrengsli til staðar/tegund þrengsla. Í viku 8 eftir

stakan innleiðsluskammt í bláæð voru breytingar á SES-CD skori meiri í ustekinumab hópnum (n = 155, meðalbreyting = -2,8) en í lyfleysuhópnum (n = 97, meðalbreyting = -0,7, p = 0,012).

Fistlasvörun

Hjá undirhópi sjúklinga með vilsandi fistla við upphaf (8,8%; n = 26), fengu 12/15 (80%) sjúklinga sem fengu meðferð með ustekinumabi fistlasvörun á 44 vikum (skilgreint sem $\geq 50\%$ fækkun vilsandi fistla miðað við upphafsgildi í innleiðslurannsókninni) samanbörð við 5/11 (45,5%) þeirra sem fengu lyfleysu.

Heilsutengd lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36 spurningalistum. Í viku 8 sýndu sjúklingar sem fengu ustekinumab tölfræðilega marktækt meiri og klínískt þýðingarmikla breytingu til batnaðar samkvæmt IBDQ heildarskori og SF-36 geðrænu skori bæði í UNITI-1 og UNITI-2, og SF-36 líkamlegu skori í UNITI-2, samanbörð við lyfleysu. Þessi bati hélst yfirleitt betur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi í IM-UNITI rannsókninni út viku 44 samanbörð við lyfleysu. Bættum heilsutengdum lífsgæðum var yfirleitt viðhaldið í framlengdu rannsókninni út viku 252.

Mótefnamyndun

Mótefni, að mestu hlutleysandi, gegn ustekinumabi geta myndast meðan á meðferð með ustekinumabi stendur. Myndun mótefna gegn ustekinumabi er tengd við aukna úthreinsun ustekinumabs hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm. Minni virkni kom ekki fram. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur ustekinumab hjá öllum undirhópum barna við Crohns sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Öryggi og verkun ustekinumabs var metið hjá 48 börnum, sem voru a.m.k. 40 kg að þyngd, í milligreiningu í fjölsetra 3. stigs rannsókn (UNITI-Jr) hjá börnum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (skilgreint samkvæmt PCDAI-skori (Paediatric Crohn's Disease Activity Index) >30) eftir 52 vikna meðferð (8 vikna innleiðslumeðferð og 44 vikna viðhaldsmeðferð). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu annaðhvort sýnt ófullnægjandi svörun eða ekki þolað fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum eða hefbundna meðferð við Crohns sjúkdómi. Hluti af rannsókninni var opin innleiðslumeðferð með stökum skammti af ustekinumabi í bláæð, u.þ.b. 6 mg/kg (sjá kafla 4.2), sem fylgt var eftir með slembaðri, tvíblindri viðhaldsmeðferð undir húð með 90 mg skammti af ustekinumabi, gefinn annaðhvort á 8 vikna fresti eða 12 vikna fresti.

Niðurstöður verkunar

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé í viku 8 í innleiðslumeðferðinni (skilgreint sem PCDAI-skor ≤ 10). Hlutfall sjúklinga sem náðu klínísku sjúkdómshléi var 52,1% (25/48) og er sambærilegt við það sem kom fram í 3. stigs rannsóknum á ustekinumabi hjá fullorðnum.

Klínísk svörun kom fram strax í viku 3. Hlutfall sjúklinga sem sýndi klíníska svörun í viku 8 (skilgreind sem lækkun á PCDAI-skori um $>12,5$ stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærra en 30) var 93,8% (45/48).

Í töflu 6 eru sýndar greiningar á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44.

Tafla 6: Samantekt á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44

	90 mg ustekinumab á 8 vikna fresti N = 23	90 mg ustekinumab á 12 vikna fresti N = 25	Heildarfjöldi sjúklinga N = 48
Klínískt sjúkdómshlé*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)

Klínískt sjúkdómshlé án barkstera [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klínískt sjúkdómshlé hjá sjúklingum sem voru í klínísku sjúkdómshléi í viku 8 í innleiðslumeðferðinni*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klínísk svörun [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Holsjársvörun [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem PCDAI-skor ≤ 10 stig.

§ Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem PCDAI-skor sem er ≤ 10 stig og án barksterameðferðar í a.m.k. 90 daga fyrir viku 44 í viðhaldsmeðferðinni.

† Klínísk svörun er skilgreind sem lækun á PCDAI-skori um $\geq 12,5$ stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærri en 30.

£ Holsjársvörun er skilgreind sem lækun á SES-CD skori um $\geq 50\%$ eða SES-CD skor ≤ 2 , hjá sjúklingum með SES-CD skor ≥ 3 í upphafi.

Aðlögun á skammtatíðni

Sjúklingar sem tóku þátt í viðhaldsmeðferðinni og fengu svörunarrest (loss of response, LOR) samkvæmt PCDAI-skori, gátu fengið skammtaáðlögun. Annaðhvort var sjúklingum skipt úr meðferð á 12 vikna fresti í meðferð á 8 vikna fresti eða var haldið áfram á meðferð á 8 vikna fresti (sýndaraðlögun). Hjá 2 sjúklingum var skömmtum breytt þannig að styttra var milli lyfjagjafa. Hjá þessum sjúklingum náðist klínískt sjúkdómshlé hjá 100% (2/2) sjúklinga 8 vikum eftir skammtaáðlögun.

Öryggi meðferðar með innleiðsluskammti og beggja meðferða með viðhaldsskammti hjá börnum sem vega a.m.k. 40 kg er sambærilegt því sem sýnt hefur verið fram á hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm (sjá kafla 4.8).

Bólgulífmerki í sermi og hægðum

Í viku 44 í viðhaldsmeðferðinni var meðalbreyting frá upphafsgildi á þéttni CRP (C-Reactive protein) -11,17 mg/l (24,159) og calprotectini í hægðum -538,2 mg/kg (1.271,33).

Heilsutengd lífsgæði

Samkvæmt heildarstigum á IMPACT-III og öllum undirkvörðum (einkenni frá þörmum, altæk einkenni tengd þreytu og lífsgæði) var sýnt fram á klínískt þýðingarmikla breytingu til batnaðar eftir 52 vikur.

5.2 Lyfjahvörf

Eftir ráðlagðan innleiðsluskammt í bláæð var miðgildi hámarksþéttni ustekinumabs í sermi, sem kom fram 1 klst. eftir innrennsli, 126,1 $\mu\text{g/ml}$ hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (V_z) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sórasjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með sóra var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Miðgildi helmingunartíma ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm, sóra og/eða sóraliðagigt, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt.

Línulegt samband

Altæk útsetning fyrir ustekinumabi (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarárstarfsemi. Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar með ustekinumabi í bláæð hjá öldruðum sjúklingum eða börnum sem vega minna en 40 kg.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm var breytileiki í úthreinsun ustekinumabs tengdur líkamsþyngd, albúmínmagmi í sermi, kyni og mótefnamyndun við ustekinumabi, en líkamsþyngd var helsta skýribreytan (covariate) sem hafði áhrif á dreifingarrúmmálið. Í Crohns sjúkdómi var úthreinsun auk þess tengd CRP, stöðu meðferðarbrests með TNF-hemlum og kynþætti (asískur miðað við ekki asískur). Áhrif þessara stýribreyta var innan við $\pm 20\%$ af dæmigerðu gildi eða viðmiðunar gildi færíbreyta í viðkomandi lyfjahvörfum. Því er skammtaáðlögun ekki réttlætánleg fyrir þessar stýribreytur. Samhliðanotkun ónæmistemperandi lyfja hafði ekki marktæk áhrif á dreifingu og brothvarf ustekinumabs.

Stjórnun á CYP450 ensímum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarárfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvirkni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

Opin 1. stigs rannsókn á lyfjamilliverkunum, rannsókn CNTO1275CRD1003, var framkvæmd til að meta áhrif ustekinumabs á ensímvirkni sýtókróms P450 eftir innleiðslu- og viðhaldsskammta hjá sjúklingum með virkan Crohns sjúkdóm ($n = 18$). Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir koffíni (CYP1A2 hvarfefni), warfaríni (CYP2C9 hvarfefni), omeprazóli (CYP2C19 hvarfefni), dextrómetorfani (CYP2D6 hvarfefni) eða mídazólami (CYP3A hvarfefni) við notkun samhliða ustekinumabi í samþykktum ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm (sjá kafla 4.5).

Börn

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með Crohns sjúkdóm, sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd og fengu meðferð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm sem fengu meðferð með ráðlögðum fullorðinsskammti miðað við þyngd.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eituráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturvekunum eftir endurtekna skammta og eiturvekunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eituráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eituráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarárannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar sórasjúklinga og leiddu til hámarksþéttni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

EDTA dínatríum díhýdrat

L-histídín

L-histídín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat

L-metiónín

Pólýsorbit 80 (E 433)
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Fymskina á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Fymskina á ekki að gefa samhliða öðrum lyfjum í sömu bláæðalínu.

6.3 Geymslupól

3 ár.
Má ekki frjósa.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika meðan á notkun stendur í 24 klst. við 15-25 °C.

Má ekki setja aftur í kæli eftir þynningu.

Út frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax nema aðferð við þynningu útiloki hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími og geymsluaðstæður meðan á notkun stendur á ábyrgð notanda.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
Geymið hettuglas í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

26 ml lausn í 30 ml hettuglasi af gerð I lokuðu með brómóbútýltappa. Fymskina er afgreitt í pakkningu með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í Fymskina hettuglasinu. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf. Lausnin er tær, litlaus eða örlítið gulbrún. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar.

Þynning

Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna og undirbúa Fymskina innrennslisþykknir, lausn að viðhafðri smitgát.

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Fymskina hettuglása sem þarf byggt á þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2, töflu 1). Hvert 26 ml Fymskina hettuglas inniheldur 130 mg ustekinumab. Notið aðeins heil Fymskina hettuglös.
2. Dragið upp og fleygið sama magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausninni úr 250 ml innrennslispokanum og því magni Fymskina sem á að bæta í pokann. (fleygið 26 ml af natríumklóríði fyrir hvert Fymskina hettuglas sem þarf, fyrir 2 hettuglös er 52 ml fleygt, fyrir 3 hettuglös er 78 ml fleygt og fyrir 4 hettuglös er 104 ml fleygt)
3. Dragið 26 ml af Fymskina upp úr hverju hettuglasi sem þarf að nota og bætið í 250 ml innrennslispokann. Endanlegt magn í innrennslispokanum á að vera 250 ml. Blandið gætilega.
4. Skoðið þynntu lausnina fyrir gjöf. Notið lausnina ekki ef hún inniheldur sjáanlegar óeggsæjar agnir, er mislit eða inniheldur aðskotaagnir.

5. Gefið þynntu lausnina á minnst einni klukkustund. Eftir þynningu skal ljúka innrennslinu innan 24 klukkustunda frá þynningu í innrennslispokann.
6. Notið aðeins innrennslissett með sæfðri síu (in-line), án sótthitavalda, með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 míkrometrar).
7. Hvert hettuglas er einnota og öllum lyfjaleifum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1862/003

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Fymskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Fymskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

2. INNIHALDSLÝSING

Fymskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Fymskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Ustekinumab er að öllu leyti manna IgG1κ einstofna mótefni fyrir interleukín (IL)-12/23 framleitt í frumum úr eggjastokkum kínaverskra hamstra með DNA samrunaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Fymskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Fymskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulbrún.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Skellusóri

Fymskina er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra (plaque psoriasis) hjá fullorðnum sem ekki hafa svarað, hafa frábendingu eða óþol fyrir annarri altækri meðferð þar á meðal ciclosporini, methotrexati (MTX) eða PUVA (psoralen og útfjólubláir geislar A) (sjá kafla 5.1).

Skellusóri hjá börnum

Fymskina er ætlað til meðferðar á miðlungsmiklum og verulegum skellusóra (plaque psoriasis) hjá börnum og unglingum 6 ára og eldri, og þar sem ekki hefur náðst fullnægjandi stjórn með annarri altækri meðferð eða ljósmeðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Sóraliðagigt

Fymskina, eitt sér eða í samsettri meðferð með MTX, er ætlað til meðferðar við virkri sóraliðagigt (psoriatic arthritis) hjá fullorðnum sjúklingum þegar svörun við fyrri meðferð með ólífrænu

sjúkdómstemplandi gigtarlyfi (disease-modifying antirheumatic drug [DMARD]) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum

Fymskina er ætlað til meðferðar á fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun, hætt að sýna svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með TNF α -hemli.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Fymskina er ætlað til meðferðar hjá börnum, sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd, með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm sem hafa sýnt ófullnægjandi svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með líffræðilegum lyfjum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Fymskina er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti lækna sem hafa reynslu í greiningu og meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Fymskina er ætlað til notkunar.

Skammtar

Skellusóri

Ráðlagður skammtur af Fymskina er 45 mg upphafsskammtur gefinn undir húð fylgt eftir með 45 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Sjúklingar með líkamsþyngd > 100 kg

Fyrir sjúklinga sem eru > 100 kg að þyngd er upphafsskammturinn 90 mg undir húð, sem fylgt er eftir með 90 mg skammti 4 vikum seinna og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sýnt var fram á að hjá þessum sjúklingum voru 45 mg einnig gagnleg. Hins vegar leiddu 90 mg til meiri virkni. (sjá kafla 5.1, töflu 3).

Sóraliðagigt

Ráðlögð skömmtun Fymskina er 45 mg upphafsskammtur, gefinn undir húð, eftir það er gefinn 45 mg skammtur 4 vikum síðar og síðan á 12 vikna fresti eftir það. Sem annan valkost má nota 90 mg hjá sjúklingum sem vega > 100 kg.

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum sem hafa enga svörun sýnt þegar meðferð hefur staðið allt að 28 vikur.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ustekinumab hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ustekinumabs hjá börnum með sóra yngri en 6 ára og börnum með sóraliðagigt yngri en 18 ára.

Skellusóri hjá börnum (6 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af Fymskina miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (tafla 1). Fymskina á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Tafla 1 Ráðlagður skammtur af Fymiskina við sóra hjá börnum

Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn	Ráðlagður skammtur
< 60 kg*	-
≥ 60-≤ 100 kg	45 mg
> 100 kg	90 mg

* Fymiskina er ekki fánlegt fyrir sjúklinga sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt. Ef þörf er á slíkum skammti skal nota önnur ustekinumab lyf sem bjóða upp á slíkan valkost.

Ekkert skammtaform af Fymiskina er til sem leyfir skömmtun byggða á þyngd hjá börnum sem vega minna en 60 kg. Gefa skal sjúklingum sem vega minna en 60 kg nákvæma skammta á grundvelli mg/kg með því að nota annað ustekinumab lyf í staðinn, 45 mg stungulyf, lausn í hettuglösum sem býður upp á skömmtun byggða á þyngd.

Íhuga skal að hætta meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa sýnt neina svörun eftir 28 vikna meðferð.

Fullorðnir

Crohns sjúkdómur

Samkvæmt meðferðaráætlun á að gefa fyrsta skammtinn af Fymiskina í bláæð. Fyrir skammtinn sem gefa skal í bláæð, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymiskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn.

Fyrsta skammtinn af Fymiskina 90 mg undir húð á að gefa í viku 8 eftir skammtinn í bláæð. Í kjölfarið er ráðlagt að gefa skammt á 12 vikna fresti.

Sjúklingum sem hafa ekki sýnt fullnægjandi svörun 8 vikum eftir fyrsta skammtinn undir húð, má gefa annan skammt undir húð á þessum tímapunkti (sjá kafla 5.1).

Hjá sjúklingum þar sem dregur úr svörun við skömmtun á 12 vikna fresti gæti verið gagnlegt að auka tíðni skammtanna í gjöf á 8 vikna fresti (sjá kafla 5.1, kafla 5.2).

Í kjölfarið má gefa sjúklingum skammt á 8 vikna eða 12 vikna fresti samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 5.1).

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum þar sem engin merki eru um ávinning af meðferðinni 16 vikum eftir innleiðsluskammtinn í bláæð eða 16 vikum eftir að skipt hefur verið yfir í viðhaldsskammt skömmtuðum á 8 vikna fresti.

Halda má áfram að nota ónæmistemprandi lyf og/eða barkstera meðan á meðferð með Fymiskina stendur. Hjá sjúklingum sem svara Fymiskina meðferð má minnka eða hætta notkun barkstera í samræmi við viðtekna meðferð.

Ef gert er hlé á meðferðinni í Crohns sjúkdómi er öruggt og áhrifaríkt að hefja meðferð að nýju með gjöf undir húð á 8 vikna fresti.

Aldraðir (≥ 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta fyrir aldraða (sjá kafla 4.4).

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ustekinumab hefur ekki verið rannsakað í þessum sjúklingahópum. Ekki er hægt að gefa ráðleggingar varðandi skammtastærðir.

Börn

Crohns sjúkdómur hjá börnum (sjúklingar sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd)

Samkvæmt meðferðaráætlun á að gefa fyrsta skammtinn af Fymiskina í bláæð. Fyrir skammtinn sem gefa skal í bláæð, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymiskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn.

Fyrsta skammtinn af Fymiskina 90 mg undir húð á að gefa í viku 8 eftir skammtinn í bláæð. Í kjölfarið er ráðlagt að gefa skammt á 12 vikna fresti.

Hjá sjúklingum þar sem dregur úr svörun við skömmun á 12 vikna fresti gæti verið gagnlegt að auka tíðni skammtanna í gjöf á 8 vikna fresti (sjá kafla 5.1, kafla 5.2).

Í kjölfarið má gefa sjúklingum skammt á 8 vikna eða 12 vikna fresti samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 5.1).

Íhuga ætti að hætta meðferð hjá sjúklingum þar sem engin merki eru um ávinning af meðferðinni 16 vikum eftir innleiðsluskammtinn í bláæð eða 16 vikum eftir skammtaaðlögun.

Halda má áfram að nota ónæmistemprandi lyf, 5-amínósalicýlöt (5-ASA), sýklalyf og/eða barkstera meðan á meðferð með Fymiskina stendur. Hjá sjúklingum sem svara Fymiskina meðferð má minnka eða hætta notkun þessara lyfja í samræmi við viðtekna meðferð.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ustekinumabs við meðferð á Crohns sjúkdómi hjá börnum sem vega minna en 40 kg. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Fymiskina 45 mg og 90 mg áfylltar sprautur eru eingöngu til notkunar undir húð. Forðast skal að velja stungustað á húð þar sem einkenni eru um sóra ef hægt er.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með Fymiskina ef lækurinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal lækurinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta ávísuðum skammti af Fymiskina samkvæmt leiðbeiningum sem gefnar eru í fylgiseðlinum. Heildarleiðbeiningar um lyfjagjöf eru gefnar í fylgiseðlinum.

Sjá kafla 6.6 fyrir nánari fyrirmæli um undirbúning og sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1. Virkar sýkingar sem hafa klínísku þýðingu (t.d. virk berklasýking, sjá kafla 4.4).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá sérlyfjaheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er á greinilegan hátt.

Sýkingar

Ustekinumab getur haft tilhneigingu til að auka hættuna á sýkingum og endurvirkjun óvirkra sýkinga. Í klínískum rannsóknum og í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með sóra hafa sést alvarlegar bakteríu-, sveppa- og veirusýkingar hjá sjúklingum á ustekinumabi (sjá kafla 4.8).

Tilkynnt hefur verið um tækifærissýkingar hjá sjúklingum á meðferð með ustekinumabi, þ.m.t. endurvirkjun berkla, aðrar tækifærissýkingar af völdum baktería (þ.m.t. ódæmigerð sýking af völdum mýkóbaktería, heilahimnubólga af völdum listeriu, lungnabólga af völdum legionellu og nókardíuveiki), tækifærissýkingar af völdum sveppa, tækifærissýkingar af völdum veira (þ.m.t. heilabólga af völdum herpes simplex 2) og sýkingar af völdum sníkjudýra (þ.m.t. bogfrymblasótt í augum).

Gæta skal varúðar þegar íhugað er hvort gefa skuli sjúklingum með langvinna sýkingu eða sögu um endurtekna sýkingu Fymiskina (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með Fymskina er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. Fymskina á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en Fymskina er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með Fymskina er hafin hjá sjúklingum með sögu um óvirka eða virka berkla þar sem viðeigandi meðferð hefur ekki verið staðfest. Fylgjast skal vel með teiknum og einkennum virkrar berklasýkingar hjá sjúklingum á Fymskina meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur.

Sjúklingum skal sagt að leita læknishjálpar ef teikn eða einkenni sem gefa til kynna sýkingu koma í ljós. Ef sjúklingur fær alvarlega sýkingu skal fylgjast náið með honum og ekki skal gefa Fymskina fyrr en komist hefur verið fyrir sýkinguna.

Illkynja sjúkdómar

Ónæmisbælandi lyf eins og ustekinumab hafa tilhneigingu til að auka hættuna á illkynja sjúkdómum. Sumir sjúklingar sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum og í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu, gerð á sjúklingum með sóra, fengu illkynja sjúkdóma í húð eða annars staðar í líkamanum (sjá kafla 4.8). Hætta á illkynja sjúkdómi getur verið meiri hjá sjúklingum með sóra sem hafa fengið meðferð með öðrum lífefnalyfjum í sjúkdómsferlinu.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með sögu um illkynja sjúkdóma eða sjúklingum sem halda áfram meðferð eftir að hafa fengið illkynja sjúkdóm meðan þeir voru á ustekinumab meðferð. Þess vegna skal gæta varúðar þegar íhugað er að gefa þessum sjúklingum Fymskina.

Fylgjast ætti með öllum sjúklingum með tilliti til þess hvort húðkrabbamein komi fram, sérstaklega þeim sem eru eldri en 60 ára, með sögu um langvarandi ónæmisbælandi meðferð eða sögu um PUVA meðferð (sjá kafla 4.8).

Altæk ofnæmisviðbrögð og ofnæmisviðbrögð í öndunarferum

Altæk

Greint hefur verið frá alvarlegum ofnæmisviðbrögðum eftir markaðssetningu lyfsins, sem í sumum tilvikum hafa komið fram nokkrum dögum eftir meðferð. Bráðaofnæmi og ofsabjúgur hafa komið fram. Ef bráðaofnæmisviðbrögð eða önnur alvarleg ofnæmisviðbrögð eiga sér stað skal hefja viðeigandi meðferð og hætta gjöf Fymskina (sjá kafla 4.8).

Öndunarferi

Greint hefur verið frá tilvikum ofnæmislungnablöðrubólgu, eósínófil lungnabólgu og trefjunarlungnabólgu sem er ekki smitandi við notkun ustekinumabs eftir veitingu markaðsleyfis. Klínísk einkenni voru meðal annars hósti, mæði og millivefsíferð eftir einn til þrjá skammta. Alvarlegar útkomur hafa meðal annars verið öndunarbílun og löng sjúkrahúsinnlögn. Greint hefur verið frá bata eftir að gjöf ustekinumabs var hætt og einnig, í sumum tilvikum, eftir gjöf barkstera. Ef sýking hefur verið útilokuð og sjúkdómsgreining staðfest skal hætta gjöf ustekinumabs og hefja viðeigandi meðferð (sjá kafla 4.8).

Áhrif á hjarta og æðar

Áhrif á hjarta og æðar m.a. hjartadrep og heilablóðfall hefur komið fram í áhorfsrannsókn eftir markaðssetningu hjá sjúklingum með sóra sem hafa fengið ustekinumab. Meðan á meðferð með Fymskina stendur á að meta áhættuþætti hjarta- og æðasjúkdóma reglulega.

Ónæmisaðgerðir

Mælt er með því að gefa ekki lifandi veiru- eða bakteríubóluefni (svo sem Bacillus of Calmette and Guérin (BCG)) samhliða Fymskina. Sérstakar rannsóknir hafa ekki verið gerðar hjá sjúklingum sem höfðu nýlega fengið lifandi veirubóluefni eða lifandi bakteríubóluefni. Engin gögn eru til um smit vegna lifandi bóluefna (secondary transmission) hjá sjúklingum á ustekinumab meðferð. Fyrir bólusetningu með lifandi veiru- eða bakteríubóluefni skulu líða að minnsta kosti 15 vikur frá síðasta skammti af Fymskina og hægt er að hefja meðferðina að nýju í fyrsta lagi 2 vikum eftir bólusetninguna. Læknar skulu leita upplýsinga og leiðbeininga um samhliða notkun ónæmisbælandi lyfs eftir gjöf bóluefnis í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðkomand bóluefni.

Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.5 og 4.6). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Sjúklingum sem eru á Fymskina meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með ustekinumabi bælir ekki vessabundna (humoral) ónæmissvörun við pneumókokka fjölsykra- eða stífkrampabóluefnum (sjá kafla 5.1).

Samtímis ónæmisbælandi meðferð

Í rannsóknum á sóra hafa öryggi og verkun ustekinumabs samhliða ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífefnalyfjum eða ljósameðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á sóraliðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu virtist samhliða gjöf ónæmisbælandi lyfja eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Gæta skal varúðar þegar íhuguð er samhliða notkun ónæmisbælandi efna og Fymskina og þegar verið er að skipta úr öðru ónæmisbælandi lífefnalyfi (sjá kafla 4.5).

Afnæmingarmeðferð

Ustekinumab hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum sem hafa gengist undir afnæmingarmeðferð (allergy immunotherapy). Ekki er vitað hvort ustekinumab geti haft áhrif á afnæmingarmeðferð.

Alvarlegir húðkvillar

Greint hefur verið frá skinnflagningsbólgu (exfoliative dermatitis) eftir ustekinumab-meðferð hjá sjúklingum með sóra (sjá kafla 4.8). Sjúklingar sem eru með skellusóra geta þróað með sér sóra ásamt roða (erythrodermic psoriasis) með einkennum sem kunna að vera klínískt ógreinanleg frá skinnflagningsbólgu, en það er hluti af náttúrulegu ferli sjúkdómsins. Læknar ættu að líta á það sem hluta af eftirliti að vera vakandi fyrir einkennum sóra ásamt roða eða skinnflagningsbólgu hjá sórasjúklingi. Ef slík einkenni koma fyrir skal grípa til viðeigandi meðferðar. Stöðva skal meðferð með Fymskina ef grunur er um viðbrögð við lyfinu.

Kvillar tengdir rauðum úlfum

Greint hefur verið frá tilvikum um kvilla tengdum rauðum úlfum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ustekinumabi, þ.m.t. helluroða í húð og heilkenni sem líkist rauðum úlfum. Ef vefjaskemmdir koma fram, einkum á húðsvæðum sem útsett eru fyrir sól eða samhliða liðverkjum, skal sjúklingur leita læknaðstoðar tafarlaust. Ef greining á kvilla tengdum rauðum úlfum er staðfest skal hætta notkun ustekinumabs og hefja viðeigandi meðferð.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir (≥ 65 ára)

Samanburður á sjúklingum eldri en 65 ára og yngri sjúklingum sem fengu ustekinumab í klínískum rannsóknum við samþykktum ábendingum leiddi ekki í ljós neinn heildarmun á virkni og öryggi, hins vegar var fjöldi sjúklinga sem voru 65 ára og eldri ekki nægjanlegur til að ákvarða hvort þeir svari meðferð á annan hátt en yngri sjúklingar. Vegna þess að almennt er tíðni sýkinga hærri meðal eldri sjúklinga ætti að gæta varúðar við meðferð fyrir aldraða.

Fymskina inniheldur pólýsorböt

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða Fymskina.

Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.4 og 4.6). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka

ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Í greiningum á lyfjahvörfum hjá þýði í 3. stigs rannsóknunum voru áhrif þeirra lyfja sem algengast er að séu notuð samhliða hjá sórasjúklingum (þar á meðal parasetamól, íbuprofen, acetýlsalicýlsýra, metformín, atorvastatín og levótýroxín) á lyfjahvörf ustekinumabs rannsökuð. Við samhliða gjöf voru engar vísbendingar um milliverkanir við þessi lyf. Grundvöllurinn fyrir þessari greiningu var sá að að minnsta kosti 100 sjúklingar (> 5% af rannsóknarþýði) væru meðhöndlaðir með þessum lyfjum samhliða, í að minnsta kosti 90% af tímalengd rannsóknarinnar. Samhliða notkun MTX, bólgueyðandi verkjalyfja (NSAID), 6-mercaptopurin, azathioprin og barkstera til inntöku hjá sjúklingum með soralíðagigt Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu eða fyrri útsetning fyrir and-TNF α lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með soralíðagigt eða Crohns sjúkdóm eða vegna fyrri útsetningar fyrir lífeyfalyfjum (þ.e. and-TNF α lyfjum og/eða vedolizumabi) hjá sjúklingum með sáraristilbólgu.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn og 1. stigs rannsókn hjá einstaklingum með virkan Crohns sjúkdóm benda ekki til þess að aðlaga þurfi skammta hjá sjúklingum sem fá samhliða CYP450 hvarfefni (sjá kafla 5.2).

Í rannsóknum á sóra hafa öryggi og virkni ustekinumabs samhliða öðrum ónæmisbælandi efnum, þar á meðal lífeyfalyfjum og ljósameðferð, ekki verið metin. Í rannsóknum á soralíðagigt virtist samhliða notkun MTX ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs. Í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu virtist samhliða notkun ónæmisbælandi lyfja eða barkstera ekki hafa áhrif á öryggi og verkun ustekinumabs (sjá kafla 4.4).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar

Konur sem geta orðið þungaðar ættu að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 15 vikur eftir meðferð.

Meðganga

Upplýsingar sem safnað var með framsýnum hætti um allnokkurn fjölda þungana með þekktri útkomu sem útsettar voru fyrir ustekinumabi, þ.m.t. fleiri en 450 meðgöngur sem útsettar voru á fyrsta þriðjungi, benda ekki til aukinnar hættu á alvarlegum meðfæddum vansköpunum hjá nýburum.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á meðgöngu, fósturvísi/fóstur þroska, fæðingu eða þroska ungbarna (sjá kafla 5.3).

Hins vegar er takmörkuð klínísk reynsla fyrir hendi. Til varúðar er ráðlegt að forðast notkun Fymskina á meðgöngu.

Ustekinumab fer yfir fylgjuna og hefur greinst í sermi ungbarna sem fæðst hafa konum sem fengu meðferð með ustekinumabi á meðgöngu. Klínísk áhrif þessa eru ekki þekkt, en þó er aukin hætta á sýkingu hjá ungbörnum eftir fæðingu, sem útsett eru fyrir ustekinumabi í móðurkviði. Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna (svo sem BCG bóluefnis) handa ungbörnum sem voru útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði, í tólf mánuði eftir fæðingu eða þar til gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg (sjá kafla 4.4 og 4.5). Íhuga má gjöf lifandi bóluefna fyrr handa einstaka ungbörnum, ef til staðar er skýr klínískur ávinningur af slíku og ef gildi ustekinumabs í sermi ungbarnsins eru ógreinanleg.

Brjóstagjöf

Takmarkaðar upplýsingar úr birtum gögnum benda til þess að ustekinumab skiljist út í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ekki er vitað hvort ustekinumab frásogast út í blóðið eftir inntöku. Vegna hugsanlegrar hættu á aukaverkunum hjá börnum sem eru á brjósti, af völdum ustekinumabs, verður að taka ákvörðun um hvort hætta skuli brjóstagjöf meðan á meðferð stendur og í allt að 15 vikur eftir meðferð eða hvort hætta skuli meðferð með Fymskina, m.t.t. ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af Fymskina meðferð fyrir konuna.

Frjósemi

Áhrif ustekinumabs á frjósemi hjá mönnum hafa ekki verið metin (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Fymskina hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar (> 5%) á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu, þar sem ustekinumab var notað, voru nefkoksþólga og höfuðverkur. Flestar þeirra voru álitnar vægar og kröfðust ekki stöðvunar meðferðar. Alvarlegasta aukaverkun af ustekinumabi sem greint hefur verið frá er ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. bráðaofnæmi (sjá kafla 4.4). Heildaröryggi var svipað hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu.

Tafla yfir aukaverkanir

Gögn um öryggi sem lýst er að neðan sýna útsetningu hjá fullorðnum fyrir ustekinumabi í 14 annars og þriðja stigs rannsóknum hjá 6.710 sjúklingum (4.135 með sóra og/eða sóraliðagigt, 1.749 með Crohns sjúkdóm og 826 sjúklingum með sáraristilbólgu). Þ.m.t. útsetning fyrir ustekinumabi á tímabilum með og án samanburðar í klínísku rannsóknunum hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu í a.m.k. 6 mánuði (4.577 sjúklingar) eða a.m.k. í 1 ár (3.648 sjúklingar). 2.194 sjúklingar með sóra, Crohns sjúkdóm eða sáraristilbólgu voru útsettir í a.m.k. 4 ár en 1.148 sjúklingar með sóra eða Crohns sjúkdóm voru útsettir í a.m.k. 5 ár.

Tafla 2 sýnir lista yfir aukaverkanir í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu hjá fullorðnum og einnig aukaverkanir sem greint hefur verið frá eftir markaðssetningu. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 2 Listi yfir aukaverkanir

Flokkun eftir líffærum	Tíðni: Aukaverkanir
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegjar, nefkoksþólga, skútabólga Sjaldgæfar: Húðbeðsþólga, tannssýkingar, ristill, sýking í neðri hluta öndunarvegjar, veirusýking í efri hluta öndunarvegjar, sveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum
Ónæmiskerfi	Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði) Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur)
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar: Þunglyndi
Taugakerfi	Algengar: Svimi, höfuðverkur Sjaldgæfar: Andlitstaugarlömum
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Algengar: Verkur í munnkoki Sjaldgæfar: Nefstífla Mjög sjaldgæfar: Ofnæmislungnablöðrubólga, eósínófíl lungnabólga Koma örsjaldan fyrir: Trefjunarlungnabólga*
Meltingarfæri	Algengar: Niðurgangur, ógleði, uppköst
Húð og undirhúð	Algengar: Kláði Sjaldgæfar: Graftarþólusóri, húðflögnun, þrymlabólur Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga, ofnæmisæðabólga Koma örsjaldan fyrir: Bólublöðrusóttarlíki, helluroði í húð

Stoðkerfi og bandvefur	Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað Sjaldgæfar: Viðbrögð á stungustað (þar á meðal blæðing, margúll, hersli, bólga og kláði), þróttleysi

* Sjá kafla 4.4, Altæk ofnæmisviðbrögð og ofnæmisviðbrögð í öndunarferum.

Lýsing á völdum aukaverkunarum

Sýkingar

Í samanburðarrannsóknunum með lyfleysu á sjúklingum með sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm og sáraristilbólgu var tíðni sýkinga eða alvarlegra sýkinga svipuð hjá sjúklingum sem fengu ustekinumabmeðferð og þeim sem fengu lyfleysu. Í þeim hluta þessara klínísku rannsókna þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni sýkinga 1,36 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og 1,34 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Alvarlegar sýkingar voru 0,03 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (30 alvarlegar sýkingar á 930 sjúklingaár í eftirfylgni) og 0,03 hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (15 alvarlegar sýkingar á 434 sjúklingaár í eftirfylgni) (sjá kafla 4.4).

Á bæði þeim tímabilum klínískra rannsókna á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu þar sem var samanburðarhópur og ekki, sem gefa mynd af útsetningu fyrir ustekinumabi í 15.227 sjúklingaár hjá 6.710 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,2 ár, 1,7 ár í rannsóknum á sórasjúkdómum, 0,6 ár í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og 2,3 ár í rannsóknum á sáraristilbólgu. Tíðni sýkinga var 0,85 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi og tíðni alvarlegra aukaverkana var 0,02 á hvert sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (289 alvarlegar sýkingar á 15.227 sjúklingaárum í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru lungnabólga, ígerð í endaparmi, húðbeðsbólga, sarpbólga, maga- og garnabólga og veirusýkingar.

Í klínískum rannsóknum fengu sjúklingar með óvirkar berklaýkingar, sem voru meðhöndlaðir samhliða með isoníazíði, ekki berkla.

Illkynja sjúkdómar

Í þeim hluta klínísku rannsóknanna á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu þar sem gerður var samanburður við lyfleysu var tíðni illkynja sjúkdóma, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki var sortuæxli, 0,11 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni fyrir sjúklinga meðhöndlaða með ustekinumabi (1 sjúklingur á 929 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,23 hjá sjúklingum á lyfleysu (1 sjúklingur á 434 sjúklingaár í eftirfylgni). Tíðni húðkrabbameins sem ekki var sortuæxli var 0,43 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi (4 sjúklingar á 929 sjúklingaár í eftirfylgni) samanborið við 0,46 hjá sjúklingum á lyfleysu (2 sjúklingar á 433 sjúklingaár í eftirfylgni).

Á samanburðartímabilum og tímabilum án samanburðar í klínískum rannsóknum á sóra, sóraliðagigt, Crohns sjúkdómi og sáraristilbólgu sem gefa mynd af útsetningu fyrir ustekinumabi í 15.205 sjúklingaár hjá 6.710 sjúklingum, var miðgildi eftirfylgni 1,2 ár, 1,7 ár í rannsóknum á sórasjúkdómum, 0,6 ár í rannsóknum á Crohns sjúkdómi og 2,3 ár í rannsóknum á sáraristilbólgu. Greint var frá illkynja sjúkdómum, að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli, hjá 76 sjúklingum á 15.205 sjúklingaár í eftirfylgni (tíðnin var 0,50 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum meðhöndluðum með ustekinumabi). Tíðni illkynja sjúkdóma sem skráð var hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi var sambærileg þeirri tíðni sem búast má við í samfélaginu almennt (staðlað tíðnihlutfall = 0,94 [95% öryggisbil: 0,73; 1,18], aðlagð fyrir aldri, kyni og kynstofni). Þeir illkynja sjúkdómar sem komu oftast fyrir að undanskildu húðkrabbameini sem ekki er sortuæxli voru krabbamein í blöðruhálskirtli, sortuæxli, krabbamein í ristli og endaparmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,46 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá sjúklingum sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi (69 sjúklingar á 15.165 sjúklingaár í eftirfylgni). Hlutfall sjúklinga með grunnfrumukrabbamein á móti þeim sem voru með flöguþekjukrabbamein (3:1) er sambærilegt því hlutfalli sem búast má við í samfélaginu almennt

(sjá kafla 4.4).

Ofnæmisviðbrögð

Á samanburðartímabilum í klínískum rannsóknum á ustekinumabi hjá sjúklingum með sóra og sjúklingum með sóraliðagigt var greint frá útbrotum og ofsakláða hjá < 1% sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Börn

Börn 6 ára og eldri með skellusóra

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í tveimur 3. stigs rannsóknum hjá börnum með miðlungsmikinn og verulegan skellusóra. Önnur rannsóknin náði til 110 sjúklinga á aldrinum 12 til 17 ára sem fengu meðferð í allt að 60 vikur og hin rannsóknin náði til 44 sjúklinga á aldrinum 6 til 11 ára sem fengu meðferð í allt að 56 vikur. Almennit voru tilkynntar aukaverkanir í þessum tveimur rannsóknum, með öryggisupplýsingum yfir allt að 1 ár, svipaðar þeim sem komu fram í fyrri rannsóknum á skellusóra hjá fullorðnum.

Börn með Crohns sjúkdóm sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Öryggi ustekinumabs hefur verið rannsakað í einni 1. stigs rannsókn að viku 240 og einni 3. stigs rannsókn að viku 52, hjá börnum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm. Almennit var öryggi hjá þessum hópi (n = 71) svipað og kom fram í fyrri rannsóknum á Crohns sjúkdómi hjá fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Í klínískum rannsóknum hafa verið gefnir stakir 6 mg/kg skammtar í æð án skammtatakmarkandi eituráhrifa. Ef um ofskömmun er að ræða er mælt með að fylgst sé með sjúklingnum með tilliti til teikna eða einkenna um aukaverkanir og viðeigandi meðhöndlun einkenna hafin samstundis.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf til ónæmisbælingar, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Fymskina er líftæknilyfshliðstæða. Ítarlegar upplýsingar er að finna á vef Lyfjastofnunar Evrópu; <https://www.ema.europa.eu>.

Verkunarháttur

Ustekinumab er einstofna mótefni sem er að öllu leyti manna IgG1κ sem binst með mikilli sérhæfni sameiginlegu p40 próteinbyggingareiningu frumuboðefnanna interleukin (IL)-12 og IL-23 hjá mönnum. Ustekinumab hamlar virkni IL-12 og IL-23 hjá mönnum með því að hindra að p40 bindist IL-12Rβ1 viðtakapróteini sem tjáð er á yfirborði ónæmisfrumna. Ustekinumab getur ekki bundist IL-12 eða IL-23 sem þegar er bundið IL-12Rβ1 viðtaka á yfirborði frumu. Þess vegna er ekki líklegt að ustekinumab eigi þátt í komplement- eða mótefna-miðlaðri eiturverkun á frumum með IL-12 og/eða IL-23 viðtaka. IL-12 og IL-23 eru frumuboðefni sem eru misleit tvennd (heterodimeric) og sem er seytt af virkjuðum frumum sem tjá mótefnavaka, svo sem átfrumum og griplufrumum (dendritic cells) og bæði frumuboðefnin taka þátt í ónæmisstarfsemi. IL-12 örvar náttúrulegar drápsfrumur (natural killers (NK)) og ræsir sérhæfingu CD4+ T frumna gegn T hjálparfrumu 1(Th1) svipgerð, IL-23 virkjar leið fyrir T 17 hjálparfrumur (Th17). Hins vegar hefur óeðlileg stjórnun á IL 12 og IL 23 verið tengd ónæmismiðluðum sjúkdómum eins og sóra, sóraliðagigt og Crohns sjúkdómi.

Með því að bindast sameiginlegri p40 undireiningu IL-12 og IL-23 hefur ustekinumab klínískan verkun á sóra, sóraliðagigt og Crohns sjúkdóm með því að trufla leiðir Th1 og Th17 frumuboðefna sem eru meginþættir í meinafræði þessara sjúkdóma.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm dró meðferð með ustekinumabi úr bólgumerkjum þ.m.t. CRP (C-reactive protein) og calprotectin í hægðum á innleiðslutímabilinu sem viðhélst síðan út viðhaldstímabilið. CRP var metið á meðan framlengdu rannsókninni stóð og yfirleitt viðhélst lækunin sem kom fram á viðhaldstímabilinu út viku 252.

Ónæming

Meðan á langtíma framlengingu á sórarannsókn 2 (PHOENIX 2) stóð sýndu fullorðnir sjúklingar, sem fengu meðferð með ustekinumabi í að minnsta kosti 3,5 ár, svipaða mótefnasvörun við bæði pneumókokka fjölsykra- og stífkrampabóluefnum og samanburðarhópur sórasjúklinga sem ekki fékk altæka (systemic) meðferð. Svipað hlutfall fullorðinna sjúklinga myndaði verndandi magn af and-pneumókokka- og and-stífkrampamótefnum og mótefnatítur voru svipaðir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi og sjúklingum í samanburðarhópnum.

Verkun

Skellusóri (fullorðnir)

Öryggi og verkun ustekinumabs voru metin hjá 1.996 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum, samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra sem gátu gengist undir ljósameðferð eða altæka meðferð. Auk þess voru ustekinumab og etanercept borin saman í slembiraðaðri samanburðarrannsókn með lyfi þar sem matsaðilinn var blindaður hjá sjúklingum með miðlungs mikinn eða verulegan skellusóra sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir ciclosporini, MTX eða PUVA.

Í sórarannsókn 1 (PHOENIX 1) voru 766 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 53% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingar fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. Slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með sama skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. Slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16, sem fylgt var eftir með skammti á 12 vikna fresti. Sjúklingar sem upphaflega fengu ustekinumab skv. Slembiröðun og sem náðu PASI 75 (Psoriasis Area and Severity Index – að minnsta kosti 75% bati miðað við grunnigildi) bæði í viku 28 og viku 40 var slembiraðað á ný til að fá annaðhvort ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu (þ.e. afturköllun meðferðar). Sjúklingum sem var slembiraðað á ný og fengu lyfleysu í viku 40 byrjuðu aftur að nota ustekinumab í upphaflegum skömmtum þegar þeir fundu fyrir 50% minnkun á þeim árangri sem náðist í viku 40 samkvæmt PASI. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 76 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í sórarannsókn 2 (PHOENIX 2) voru 1.230 sjúklingar metnir. Af þeim sýndu 61% ýmist engin viðbrögð eða óþol, eða höfðu frábendingu fyrir annarri altækri meðferð. Sjúklingar fengu ustekinumab skv. Slembiröðun, 45 mg eða 90 mg skammta í viku 0 og viku 4 og var fylgt eftir með viðbótarskammti í viku 16.

Sjúklingar sem fengu lyfleysu skv. Slembiröðun, fengu lyfleysu í viku 0 og viku 4 en fengu síðan ustekinumab (annaðhvort 45 mg eða 90 mg) í viku 12 og viku 16. Öllum sjúklingum var fylgt eftir í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu meðferð í rannsókninni.

Í sórarannsókn 3 (ACCEPT) voru 903 sjúklingar, með miðlungs mikinn eða verulegan sóra sem höfðu sýnt ófullnægjandi svörun, óþol eða höfðu frábendingar fyrir öðrum altækum meðferðum metnir, verkun ustekinumabs og etanercepts var borin saman og öryggi ustekinumabs og etanercepts metið. Í 12 vikna hluta samanburðarrannsóknarinnar með lyfi var sjúklingum slembiraðað og fengu etanercept (50 mg tvisvar í viku), ustekinumab 45 mg í viku 0 og 4 eða ustekinumab 90 mg í viku 0 og 4.

Sjúkdómseinkenni voru í upphafi almennt sambærileg fyrir alla meðferðarhópina í sórarannsóknum 1 og 2 með PASI miðgildi í upphafi frá 17 til 18, miðgildi yfirborðsflatarmáls líkamans í ≥ 20 og miðgildi DLQI (Dermatology Life Quality Index) á bilinu 10 til 12. Um það bil einn þriðji

(sórarannsókn 1) og einn fjórði (sórarannsókn 2) hluti sjálfboðaliðanna hafði sóraliðagigt (Psoriatic Arthritis (PsA)). Svipaður alvarleiki sjúkdóms sást einnig í sórarannsókn 3.

Aðalendapunkturinn í þessum rannsóknum var hlutfall sjúklinga sem sýndu svörun samkvæmt PASI 75 frá upphafi að viku 12 (sjá töflur 3 og 4).

Tafla 3 Samantekt á klínískri svörun í sórarannsókn 1 (PHOENIX 1) og sórarannsókn 2 (PHOENIX 2)

	Vika 12 2 skammtar (vika 0 og vika 4)			Vika 28 3 skammtar (vika 0, vika 4 og vika 16)	
	lyfleysa	45 mg	90 mg	45 mg	90 mg
Sórarannsókn 1					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	255	255	256	250	243
PASI 50 svörun N (%)	26 (10%)	213 (84%) ^a	220 (86%) ^a	228 (91%)	234 (96%)
PASI 75 svörun N (%)	8 (3%)	171 (67%) ^a	170 (66%) ^a	178 (71%)	191 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	5 (2%)	106 (42%) ^a	94 (37%) ^a	123 (49%)	135 (56%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkennum N (%)	10 (4%)	151 (59%) ^a	156 (61%) ^a	146 (58%)	160 (66%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	166	168	164	164	153
PASI 75 svörun N (%)	6 (4%)	124 (74%)	107 (65%)	130 (79%)	124 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	89	87	92	86	90
PASI 75 svörun N (%)	2 (2%)	47 (54%)	63 (68%)	48 (56%)	67 (74%)
Sórarannsókn 2					
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	410	409	411	397	400
PASI 50 svörun N (%)	41 (10%)	342 (84%) ^a	367 (89%) ^a	369 (93%)	380 (95%)
PASI 75 svörun N (%)	15 (4%)	273 (67%) ^a	311 (76%) ^a	276 (70%)	314 (79%)
PASI 90 svörun N (%)	3 (1%)	173 (42%) ^a	209 (51%) ^a	178 (45%)	217 (54%)
PGA ^b án einkenna eða með lágmarks einkennum N (%)	18 (4%)	277 (68%) ^a	300 (73%) ^a	241 (61%)	279 (70%)
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	290	297	289	287	280
PASI 75 svörun N (%)	12 (4%)	218 (73%)	225 (78%)	217 (76%)	226 (81%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	120	112	121	110	119
PASI 75 svörun N (%)	3 (3%)	55 (49%)	86 (71%)	59 (54%)	88 (74%)

^a p < 0,001 fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við lyfleysu

^b PGA = Heildarmat læknis (Physician Global Assessment)

Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í sórarannsókn 3 (ACCEPT)

	Sórarannsókn 3		
	Etanercept 24 skammtar (50 mg tvisvar í viku)	Ustekinumab 2 skammtar (vika 0 and vika 4)	
		45 mg	90 mg
Fjöldi slembiraðaðra sjúklinga	347	209	347
PASI 50 svörun N (%)	286 (82%)	181 (87%)	320 (92%) ^a
PASI 75 svörun N (%)	197 (57%)	141 (67%) ^b	256 (74%) ^a
PASI 90 svörun N (%)	80 (23%)	76 (36%) ^a	155 (45%) ^a
PGA án einkenna eða með lágmarks einkennum N (%)	170 (49%)	136 (65%) ^a	245 (71%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	251	151	244
PASI 75 svörun N (%)	154 (61%)	109 (72%)	189 (77%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	96	58	103
PASI 75 svörun N (%)	43 (45%)	32 (55%)	67 (65%)

^a $p < 0,001$ fyrir ustekinumab 45 mg eða 90 mg miðað við etanercept.

^b $p = 0,012$ fyrir ustekinumab 45 mg miðað við etanercept.

Í sórarannsókn 1 hélst PASI 75 skor marktækt betur með samfelldri meðferð samanborið við að hætta meðferð ($p < 0,001$). Svipaðar niðurstöður sáust fyrir hvern skammt af ustekinumabi. Á 1 ári (í viku 52) höfðu 89% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 63% af sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt) ($p < 0,001$). Á 18 mánuðum (í viku 76) höfðu 84% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun samanborið við 19% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu (meðferð hætt). Á 3 árum (í viku 148) höfðu 82% sjúklinga sem var slembiraðað á ný fyrir viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun. Á 5 árum (í viku 244) höfðu 80% sjúklinga sem var slembiraðað á ný í viðhaldsmeðferð PASI 75 svörun.

Hjá sjúklingum sem var slembiraðað á ný fyrir lyfleysu og sem hófu að nýju upphaflega ustekinumab meðferð eftir að hafa misst $\geq 50\%$ af árangrinum skv. PASI kvarða sýndu 85% PASI 75 svörun á ný innan 12 vikna eftir að meðferð var hafin að nýju.

Í sórarannsókn 1 sást marktækt meiri hækkun frá upphafi í viku 2 og viku 12 á DLQI hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Árangurinn hélst fram yfir viku 28. Á sama hátt sást marktækur árangur í sórarannsókn 2 í viku 4 og viku 12 sem hélst fram yfir viku 24. Í sórarannsókn 1 var árangur m.t.t. sóra í nögglum (Nail Psoriasis Severity Index), heildarstigum líkamlegra og andlegra þátta á SF-36 og kláða VAS (Visual Analogue Scale) marktækur hjá báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu. Í sórarannsókn 2 var einnig marktækur árangur skv. HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) og WLQ (Work Limitations Questionnaire) í báðum ustekinumab meðferðarhópunum samanborið við lyfleysu.

Sóraliðagigt (fullorðnir)

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dregur úr einkennum og bætir líkamlega færni og eykur heilsutengd lífsgæði og dregur úr framvindu útlægra liðskemmda hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt.

Öryggi og verkun ustekinumabs var metin hjá 927 sjúklingum í tveimur slembuðum, tvíblindum samanburðarránsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 5 bólgur liðir og ≥ 5 aumur liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum ránsóknum höfðu greinst með sóraliðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund sóraliðagigtar voru teknir inn í ránsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggigt með útlægri liðbólgu (28%), ósamhverf útlæg liðbólga (21%), sjúkdómur sem náði til liða milli fjarkjúka (12%) og liðbólga með afmyndun liða (0,5%). Yfir 70% og 40% sjúklinganna í báðum ránsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgu (dactylitis) við grunnlínu, talið í sömu röð. Sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með ustekinumabi 45 mg, 90 mg, eða lyfleysu undir húð í viku 0 og 4. viku og eftir það var gefinn skammtur á 12 vikna fresti. Um það bil 50% sjúklinganna var áfram á stöðugum skammti af MTX (≤ 25 mg/viku).

Í ránsókn 1 á sóraliðagigt (PSUMMIT I) og ránsókn 2 á sóraliðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í ránsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF) α lyfi. Í ránsókn 2 hafði meirihluti (58%, $n = 180$) sjúklinganna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNF α lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNF α meðferð á einhverjum tímapunkti meðferðarinnar vegna verkunarbrests eða óþols.

Einkenni

Meðferð með ustekinumabi leiddi til marktækrar breytingar til batnaðar á viðmiðunarþáttum sjúkdómsvirkni í 24. viku, samanborið við lyfleysu. Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náðu ACR 20 svörun (American College of Rheumatology) í 24. viku. Lykilniðurstöður verkunar eru sýndar í töflu 5 hér fyrir neðan.

Tafla 5 Fjöldi sjúklinga sem höfðu náð klínískri svörun í 24. viku í rannsókn 1 (PSUMMIT I) og rannsókn 2 (PSUMMIT II) á sóraliðagigt.

	Sóraliðagigt, rannsókn 1			Sóraliðagigt, rannsókn 2		
	Lyfleysa	45 mg	90 mg	Lyfleysa	45 mg	90 mg
Fjöldi sjúklinga sem völdust í rannsóknina	206	205	204	104	103	105
ACR 20 svörun, N (%)	47 (23%)	87 (42%) ^a	101 (50%) ^a	21 (20%)	45 (44%) ^a	46 (44%) ^a
ACR 50 svörun, N (%)	18 (9%)	51 (25%) ^a	57 (28%) ^a	7 (7%)	18 (17%) ^b	24 (23%) ^a
ACR 70 svörun, N (%)	5 (2%)	25 (12%) ^a	29 (14%) ^a	3 (3%)	7 (7%) ^c	9 (9%) ^c
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	146	145	149	80	80	81
PASI 75 svörun, N (%)	16 (11%)	83 (57%) ^a	93 (62%) ^a	4 (5%)	41 (51%) ^a	45 (56%) ^a
PASI 90 svörun, N (%)	4 (3%)	60 (41%) ^a	65 (44%) ^a	3 (4%)	24 (30%) ^a	36 (44%) ^a
Bæði PASI 75 og ACR 20 svörun, N (%)	8 (5%)	40 (28%) ^a	62 (42%) ^a	2 (3%)	24 (30%) ^a	31 (38%) ^a
Fjöldi sjúklinga ≤ 100 kg	154	153	154	74	74	73
ACR 20 svörun, N (%)	39 (25%)	67 (44%)	78 (51%)	17 (23%)	32 (43%)	34 (47%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	105	105	111	54	58	57
PASI 75 svörun, N (%)	14 (13%)	64 (61%)	73 (66%)	4 (7%)	31 (53%)	32 (56%)
Fjöldi sjúklinga > 100 kg	52	52	50	30	29	31
ACR 20 svörun, N (%)	8 (15%)	20 (38%)	23 (46%)	4 (13%)	13 (45%)	12 (39%)
<i>Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA^d</i>	41	40	38	26	22	24
PASI 75 svörun, N (%)	2 (5%)	19 (48%)	20 (53%)	0	10 (45%)	13 (54%)

^a p < 0,001

^b p < 0,05

^c p = ekki marktækt

^d Fjöldi sjúklinga með sóra á húð á ≥ 3% líkamsyfirborðs (BSA) við grunnlínu

Breyting til batnaðar á ACR 20, 50 og 70 svörun hélt áfram eða hélst út viku 52 (rannsókn 1 og 2 á sóraliðagigt) og viku 100 (rannsókn 1 á sóraliðagigt). Í rannsókn 1 á sóraliðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 100 hjá 57% eftir 45 mg og hjá 64% eftir 90 mg. Í rannsókn 2 á sóraliðagigt var ACR 20 svörun náð í viku 52 hjá 47% eftir 45 mg og hjá 48% eftir 90 mg.

Hlutfall sjúklinga sem hafði svarað meðferð í 24. viku, samkvæmt aðlöguðum viðmiðunum svörunar við meðferð sóraliðagigtar (PsARC), var einnig marktækt stærra í hópunum sem fengu meðferð með ustekinumabi samanborið við lyfleysu. Svörun samkvæmt viðmiðun svörunar við meðferð sóraliðagigtar hélst út viku 52 og viku 100. Hjá hærra hlutfalli sjúklinga á meðferð með ustekinumabi, sem voru með hryggikt með útlægri liðbólgu sem aðalbirtingarmynd, kom fram 50 og 70 prósent breyting til batnaðar samkvæmt mælikvarða á sjúkdómsvirkni hjá fólki með hryggikt (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)) samanborið við lyfleysu í 24. viku.

Svörun sem kom fram í hópnum sem fengu ustekinumab var svipuð hjá þeim sjúklingum sem fengu samhliða MTX og þeim sem fengu ekki MTX samhliða og hélst út viku 52 og viku 100. Sjúklingar sem höfðu áður fengið meðferð með and-TNF α lyfjum sem fengu ustekinumab náðu betri svörun í 24. viku en sjúklingar sem fengu lyfleysu (ACR 20 svörun í 24. viku varð hjá 37% í hópnum sem fékk 45 mg og 34% í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við 15% í lyfleysuhópnum; $p < 0,05$) og svörun hélst út viku 52.

Hjá sjúklingum með festumein og/eða fingurbólgu við grunnlínu í rannsókn 1 á sóraliðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgu í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Í rannsókn 2 á sóraliðagigt kom fram marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og tölulegur munur (ekki tölfræðilega marktækur) samkvæmt skori á mælikvarða varðandi fingurbólgu í hópnum sem fékk 90 mg, samanborið við lyfleysu í 24. viku. Breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumeini og fingurbólgu hélst út viku 52 og viku 100.

Svörun samkvæmt myndgreiningu

Vefrænar skemmdir í hand- og fótleggjum voru tjáðar sem breyting miðað við grunnildi á heildarskori van der Heijde-Sharp (vdH-S score), kvarðanum var breytt fyrir sóraliðagigt með því að bæta við liðum í fjarkjúku handa. Fyrirfram skilgreind samþætt greining var gerð með sameinuðum niðurstöðum frá 927 þátttakendum úr rannsókn 1 og 2 á sóraliðagigt. Ustekinumab dró tölfræðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunnildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal $\pm$ SD skor var $0,97 \pm 3,85$ í lyfleysuhópnum samanborið við $0,40 \pm 2,11$ í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og $0,39 \pm 2,40$ í hópnum sem fékk 90 mg ($p < 0,001$). Þessi áhrif komu fram í rannsókn 1 á sóraliðagigt. Áhrifin eru talin koma fram án tillits til samhliða notkunar MTX og héldust út viku 52 (samþætt greining) og viku 100 (rannsókn 1 á sóraliðagigt).

Líkamleg færni og heilsutengd lífsgæði

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi kom fram marktæk breyting til batnaðar á líkamlegri færni samkvæmt mælikvarða á fötlun (Disability Index of the Health Assessment Questionnaire (HAQ-DI)) í 24. viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt þýðingamikilli $\geq 0,3$ breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunnildi hélst út viku 52 og viku 100.

Marktæk breyting varð til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á lífsgæði hjá fólki með húðsjúkdóma (Dermatology Life Quality Index (DLQI)) í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu í 24. viku sem hélst út viku 52 og viku 100. Í rannsókn 2 á sóraliðagigt varð marktæk breyting til batnaðar hjá hópnum sem fengu ustekinumab, samkvæmt skori á mælikvarða á þreytu hjá fólki á meðferð við langvinnum sjúkdómum (Chronic Illness Therapy - Fatigue (FACIT-F)), samanborið við lyfleysu í 24 viku. Hlutfall sjúklinga sem náði klínískt marktækri breytingu til batnaðar með tilliti til þreytu (4 stig á FACIT-F) var einnig marktækt stærra í hópnum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur ustekinumab hjá einum eða fleiri undirhópum barna með barnaliðagigt (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Skellusóri hjá börnum

Sýnt hefur verið fram á að ustekinumab dragi úr einkennum og auki heilsutengd lífsgæði hjá börnum 6 ára og eldri með skellusóra.

Unglingar (12-17 ára)

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 110 börnum á aldrinum 12 til 17 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra í fjölsetra, 3. stigs slembaðri, tvíblindri samanburðarrannsókn með lyfleysu

(CADMUS). Sjúklingum var slembiraðað og fengu annaðhvort lyfleysu ($n = 37$) eða ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; $n = 36$) eða hálfan ráðlagðan skammt af ustekinumabi ($n = 37$) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það. Sjúklingar sem fengið höfðu lyfleysu fóru yfir á ustekinumab í viku 12.

Sjúklingar með $\text{PASI} \geq 12$, $\text{PGA} \geq 3$ og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósameðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 60% sjúklinganna höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð eða ljósameðferð. Um það bil 11% sjúklinganna höfðu áður fengið lífefnalyf.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunnildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunnildi á heildarskori skv. mælikvarða á lífsgæðum barna (Paediatric Quality of Life Inventory (PedsQL)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi sýndu í viku 12 marktækt meiri breytingu til batnaðar á sóra og heilsutengdum lífsgæðum miðað við lyfleysu (tafla 6).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir með tilliti til verkunar í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu gjöf rannsóknarlyfs. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) og hlutfall sem náði PASI 75 sýndi fram á að munur var, milli hópsins sem var meðhöndlaður með ustekinumabi og hópsins sem fékk lyfleysu, í fyrstu heimsókninni eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og sem náði síðan hámarki eftir 12 vikur. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI, CDLQI og PedsQL viðhélst út viku 52 (tafla 6).

Tafla 6 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á sóra hjá börnum (CADMUS) (Aldur 12-17)			
	Vika 12		Vika 52
	Lyfleysa	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)	N (%)
Slembiraðaðir sjúklingar	37	36	35
PGA			
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	2 (5,4%)	25 (69,4%) ^a	20 (57,1%)
PGA „án einkenna“ (0)	1 (2,7%)	17 (47,2%) ^a	13 (37,1%)
PASI			
PASI 75 svörun	4 (10,8%)	29 (80,6%) ^a	28 (80,0%)
PASI 90 svörun	2 (5,4%)	22 (61,1%) ^a	23 (65,7%)
PASI 100 svörun	1 (2,7%)	14 (38,9%) ^a	13 (37,1%)
CDLQI			
CDLQI skor 0 eða 1 ^b	6 (16,2%)	18 (50,0%) ^c	20 (57,1%)
PedsQL			
Breyting frá grunnildi Meðaltal (SD) ^d	3,35 (10,04)	8,03 (10,44) ^e	7,26 (10,92)

^a $p < 0,001$

^b CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

^c $p = 0,002$

^d PedsQL: Heildarskor skv. PedsQL er mælikvarði á almenn heilsutengd lífsgæði, þróaður til notkunar hjá börnum og unglingum. $N = 36$ fyrir lyfleysuhópin í viku 12.

^e $p = 0,028$

Á meðan á lyfleysutímabilinu stóð út viku 12 var virknin, hjá bæði hópnum sem fékk ráðlagðan skammt og hópnum sem fékk hálfan ráðlagðan skammt, almennt sambærileg við aðalendapunktinum (69,4% og 67,6%) þó að vísbendingar hafi verið um skammtatengda svörun þegar notuð eru hærri viðmið fyrir virkni (t.d. PGA skorið „án einkenna“ (0), PASI 90). Eftir viku 12 var virkni almennt

meiri og henni betur viðhaldið hjá hópnum sem fékk ráðlagðan skammt samanborið við hópinn sem fékk hálfan ráðlagðan skammt þar sem lítilsháttar minnkun á virkni kom oftast fram við lok hvers 12 vikna hlés milli skammta. Öryggi við ráðlagðan skammt og hálfan ráðlagðan skammt var sambærilegt.

Börn (6-11 ára)

Verkun ustekinumabs var rannsökuð hjá 44 börnum á aldrinum 6 til 11 ára með miðlungsmikinn eða verulegan skellusóra í opinni, einarma, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (CADMUS Jr). Sjúklingar fengu ráðlagðan skammt af ustekinumabi (sjá kafla 4.2; n = 44) með inndælingu undir húð í viku 0 og viku 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

Sjúklingar með PASI ≥ 12 , PGA ≥ 3 og einkenni á a.m.k. 10% líkamsyfirborðs (BSA), sem gátu gengist undir altæka meðferð eða ljósameðferð, þóttu hæfir til að taka þátt í rannsókninni. Um það bil 43% sjúklinganna höfðu áður fengið hefðbundna altæka meðferð eða ljósameðferð. Um það bil 5% sjúklinganna höfðu áður fengið lífefnalyf.

Aðalendapunkturinn var hlutfall sjúklinga sem náði PGA skorinu „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12. Aukaendapunktur voru m.a. PASI 75, PASI 90 og breyting frá grunngildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children's Dermatology Life Quality Index (CDLQI)) í viku 12. Þátttakendur sem voru meðhöndlaðir með ustekinumabi sýndu í viku 12 marktæka breytingu til batnaðar á sóra og heilsutengdum lífsgæðum (tafla 7).

Öllum sjúklingum var fylgt eftir með tilliti til verkunar í allt að 52 vikur eftir að þeir fengu fyrstu gjöf rannsóknarlyfs. Hlutfall sjúklinga með PGA skorið „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1) í viku 12 var 77,3%. Verkun (skilgreind sem PGA 0 eða 1) sást strax í fyrstu heimsókn eftir upphaf rannsóknar í viku 4 og það hlutfall sjúklinga sem náði PGA skori 0 eða 1 jókst út viku 16 og hélst síðan tiltölulega stöðugt út viku 52. Breyting til batnaðar m.t.t. PGA, PASI og CDLQI viðhélst út viku 52 (tafla 7).

Tafla 7 Samantekt á aðal- og aukaendapunktum í viku 12 og viku 52

Rannsókn á sóra hjá börnum (CADMUS Jr) (Aldur 6-11)		
	Vika 12	Vika 52
	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi	Ráðlagður skammtur af ustekinumabi
	N (%)	N (%)
Sjúklingar sem tóku þátt	44	41
PGA		
PGA „án einkenna“ (0) eða „með lágmarks einkenni“ (1)	34 (77,3%)	31 (75,6%)
PGA „án einkenna“ (0)	17 (38,6%)	23 (56,1%)
PASI		
PASI 75 svörun	37 (84,1%)	36 (87,8%)
PASI 90 svörun	28 (63,6%)	29 (70,7%)
PASI 100 svörun	15 (34,1%)	22 (53,7%)
CDLQI^a		
Sjúklingar með CDLQI > 1 í upphafi	(N = 39)	(N = 36)
CDLQI skor 0 eða 1 ^a	24 (61,5%)	21 (58,3%)

a CDLQI: CDLQI er mælitæki sem er notað í tengslum við húðsjúkdóma til að meta áhrif húðvandamáls á heilsutengd lífsgæði hjá börnum. CDLQI skor 0 eða 1 gefur til kynna að það séu engin áhrif á lífsgæði barns.

Crohns sjúkdómur

Öryggi og verkun ustekinumabs var metið í þremur slembuðum, tvíblindum, fjölsetra samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá fullorðnum sjúklingum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (Crohn's Disease Activity Index [CDAI] skor ≥ 220 og ≤ 450). Klíníska þróunaráætlunin samanstóð af tveimur 8 vikna innleiðslurannsóknum með gjöf í bláæð (UNITI-1 og UNITI-2) sem fylgt var eftir með 44 vikna slembaðri rannsókn með gjöf undir húð þar sem meðferð

var viðhaldið eða hætt (IM-UNITI), sem samsvarar 52 vikna meðferð.

Innleiðslurannsóknirnar tóku til 1.409 (UNITI-1 n = 769; UNITI-2 n = 640) sjúklinga.

Aðalendapunktur í báðum innleiðslurannsóknunum var hlutfall þátttakenda sem sýndi klínísku svörun (skilgreint sem lækkun á CDAI skori um ≥ 100 stig) í viku 6. Verkunarniðurstöðum var safnað saman og greining var gerð út viku 8 í báðum rannsóknunum. Samhliða gjöf barkstera til inntöku, ónæmistemprandi lyfja, amínósalicýlata og sýklalyfja var leyfð og 75% sjúklinga héldu áfram með minnst eitt þessara lyfja. Í báðum rannsóknunum var sjúklingum slembiraðað og fengu staka gjöf í bláæð af annaðhvort ráðlögðum þrepaskiptum skammti u.þ.b. 6 mg/kg (sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Fymskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn), fastan 130 mg skammt af ustekinumabi eða lyfleysu í viku 0.

Hjá sjúklingum í UNITI-1 hafði fyrri and-TNF α meðferð brugðist eða þoldist ekki. Hjá u.þ.b. 48% sjúklinga hafði ein fyrri and-TNF α meðferð brugðist og hjá 52% höfðu 2 eða 3 fyrri and-TNF α meðferðir brugðist. Í rannsókninni höfðu 29,1% sjúklinga verið með ófullnægjandi svörun í upphafi (primary non-responders), 69,4% svöruðu en hættu síðan að svara (secondary non-responders) og 36,4% þoldu ekki and-TNF α meðferðir.

Hjá sjúklingum í UNITI-2 hafði minnst ein hefðbundin meðferð brugðist þ.m.t. meðferð með barksterum eða ónæmistemprandi lyfjum og sjúklingarnir höfðu annaðhvort ekki fengið and-TNF α meðferð áður (68,6%) eða höfðu fengið anti-TNF α meðferð áður sem hafði ekki brugðist (31,4%).

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klínísku svörun og sjúkdómshlé í ustekinumab hópnum miðað við lyfleysu (tafla 8). Klínísk svörun og sjúkdómshlé var greinilegt nú þegar í viku 3 í ustekinumab hópnum og bati hélt áfram út viku 8. Í þessum innleiðslurannsóknum var verkun meiri og viðhélst betur í hópnum sem fékk þrepaskipta skömmun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmun ráðlögð sem innleiðsluskammtur í bláæð.

Tafla 8: Innleiðsla klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í UNITI-1 og UNITI 2

	UNITI-1*		UNITI-2**	
	Lyfleysa N = 247	Ráðlagður skammtur ustekinumab s N = 249	Lyfleysa N = 209	Ráðlagður skammtur ustekinumab s N = 209
Klínískt sjúkdómshlé, viku 8	18 (7,3%)	52 (20,9%) ^a	41 (19,6%)	84 (40,2%) ^a
Klínísk svörun (100 stig), viku 6	53 (21,5%)	84 (33,7%) ^b	60 (28,7%)	116 (55,5%) ^a
Klínísk svörun (100 stig), viku 8	50 (20,2%)	94 (37,8%) ^a	67 (32,1%)	121 (57,9%) ^a
70 stiga svörun, viku 3	67 (27,1%)	101 (40,6%) ^b	66 (31,6%)	106 (50,7%) ^a
70 stiga svörun, viku 6	75 (30,4%)	109 (43,8%) ^b	81 (38,8%)	135 (64,6%) ^a

Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI skor < 150; Klínísk svörun er skilgreind sem lækkun á CDAI skori um minnst 100 stig eða klínískt sjúkdómshlé

70 stiga svörun er skilgreind sem lækkun á CDAI skori um minnst 70 stig

* And-TNF α meðferðarþrestur

** Meðferðarþrestur hefðbundinnar meðferðar

^a p < 0,001

^b p < 0,01

Í viðhaldsrannsókninni (IM-UNITI) voru 388 sjúklingar metnir sem náðu 100 stiga klínískri svörun í viku 8 á innleiðslutímabilinu með ustekinumabi í rannsóknum UNITI-1 og UNITI-2. Sjúklingum var slembiraðað og fengu viðhaldsmeðferð undir húð, annaðhvort 90 mg ustekinumab á 8 vikna fresti, 90 mg ustekinumab á 12 vikna fresti eða lyfleysu í 44 vikur (fyrir ráðlagða viðhaldsskammta sjá kafla 4.2).

Klínísk svörun og sjúkdómshlé viðhélst hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í ustekinumab hópnum miðað við í lyfleysu hópnum í viku 44 (sjá töflu 9).

Tafla 9: Viðhald klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í IM-UNITI (vikur 44; 52 vikur frá upphafi

innleiðsluskammts)

	Lyfleysa* N = 131 [†]	90 mg ustekinumab á 8 vikna fresti N = 128 [†]	90 mg ustekinumab á 12 vikna fresti N = 129 [†]
Klínískt sjúkdómshlé	36%	53% ^a	49% ^b
Klínísk svörun	44%	59% ^b	58% ^b
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera	30%	47% ^a	43% ^c
Klínískt sjúkdómshlé hjá sjúklingum:			
í sjúkdómshléi við upphaf viðhaldsmeðferðar	46% (36/79)	67% (52/78) ^a	56% (44/78)
sem komu úr rannsókn CRD3002 [‡]	44% (31/70)	63% (45/72) ^c	57% (41/72)
sem hafa ekki fengið fyrri meðferð með and-TNF α	49% (25/51)	65% (34/52) ^c	57% (30/53)
sem komu úr rannsókn CRD3001 [§]	26% (16/61)	41% (23/56)	39% (22/57)

Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem CDAI skor < 150. Klínísk svörun er skilgreind sem lækun á CDAI skori um minnst 100 stig eða klínískt sjúkdómshlé

* Lyfleysuhópurinn samanstóð af sjúklingum sem svöruðu ustekinumabi og var slembiraðað og fengu lyfleysu við upphaf viðhaldsmeðferðar.

[†] Sjúklingar sem voru með 100 stiga klínísku svörun ustekinumabs við upphaf viðhaldsmeðferðar

[‡] Sjúklingar þar sem hefðbundin meðferð hafði brugðist en ekki and-TNF α meðferð

[§] Sjúklingar sem fengu bakslag með/þöldu ekki and-TNF α meðferð

a p < 0,01

b p < 0,05

c tölulega marktækt (p < 0,05)

Í IM-UNITI viðhélst ekki svörun við ustekinumabi hjá 29 af 129 sjúklingum við meðferð á 12 vikna fresti og leyft var að aðlaga skammta til að fá ustekinumab á 8 vikna fresti. Svörunarbrestur var skilgreindur sem CDAI skor $\geq$ 220 stig og $\geq$ 100 stiga aukning frá upphaflegu CDAI skori. Hjá þessum sjúklingum var klínísku sjúkdómshléi náð hjá 41,4% sjúklinga 16 vikum eftir skammtaöðlögun.

Sjúklingar sem svöruðu ekki klínískt ustekinumab-innleiðslu í viku 8 í UNITI-1 og UNITI-2 innleiðslurannsóknunum (476 sjúklingar) gengu í óslembaða hluta viðhaldsrannsóknarinnar (IM-UNITI) og fengu þá 90 mg ustekinumab með inndælingu undir húð á þeim tímapunkti. Átta vikum síðar hafði klínísk svörun náðst hjá 50,5% sjúklinga og fengu þeir áfram viðhaldsskammt á 8 vikna fresti. Hjá meirihluta þessara sjúklinga, sem héldu áfram á viðhaldsskammti, viðhélst svörunin (68,1%) og sjúkdómshléi var náð (50,2%) í viku 44, svipað hlutfall og hjá sjúklingum sem upphaflega svöruðu ustekinumab-innleiðslu.

Af 131 sjúklingi sem svaraði ustekinumab-innleiðslu og var slembiraðað í lyfleysuhóp í upphafi viðhaldsrannsóknarinnar, hætti svörun síðan að koma fram hjá 51 sjúklingi sem fékk þá 90 mg ustekinumab undir húð á 8 vikna fresti. Flestir sjúklinganna sem hættu að svara og fengu aftur ustekinumab gerðu það innan 24 vikna frá innleiðsluinnrennslinu. Af þessum 51 sjúklingi náðist klínísk svörun hjá 70,6% og klínískt sjúkdómshlé náðist hjá 39,2% 16 vikum eftir fyrsta ustekinumab skammtinn undir húð.

Í IM-UNITI gátu sjúklingar sem luku 44 vikum í rannsókninni haldið áfram meðferð í framlengdri rannsókn. Hjá þeim 567 sjúklingum sem tóku þátt og fengu meðferð með ustekinumabi í framlengdu rannsókninni viðhélst klínískt sjúkdómshlé og svörun yfirleitt út viku 252 bæði hjá þeim sjúklingum þar sem TNF meðferðir höfðu brugðist og hjá þeim sem hefðbundnar meðferðir höfðu brugðist.

Engar nýjar upplýsingar varðandi öryggi komu fram í framlengdu rannsókninni við allt að 5 ára meðferð hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm.

Holsjárskoðun

Útlit slímhúðar var metið með holsjárskoðun hjá 252 sjúklingum með virkan sjúkdóm sem uppfyllti skilyrði við holsjárskoðun við upphaf í undirrannsókn. Aðalendapunktur var breyting frá upphafsgildi

á SES-CD (Simplified Endoscopic Disease Severity Score for Crohn's Disease), samsett skor fyrir 5 dausgarnar-ristilhluta yfir sár til staðar/stærð sára, hlutfall slímhúðaryfirborðs sem þakið er sárum, hlutfall slímhúðaryfirborðs með aðrar skemmdir og þrengsli til staðar/tegund þrengsla. Í viku 8 eftir stakan innleiðsluskammt í bláæð voru breytingar á SES-CD skori meiri í ustekinumab hópnum (n = 155, meðalbreyting = -2,8) en í lyfleysuhópnum (n = 97, meðalbreyting = -0,7, p = 0,012).

Fistlasvörun

Hjá undirhópi sjúklinga með vilsandi fistla við upphaf (8,8%; n = 26), fengu 12/15 (80%) sjúklinga sem fengu meðferð með ustekinumabi fistlasvörun á 44 vikum (skilgreint sem $\geq 50\%$ fækkun vilsandi fistla miðað við upphafsgildi í innleiðslurannsókninni) samanborið við 5/11 (45,5%) þeirra sem fengu lyfleysu.

Heilsutengd lífsgæði

Heilsutengd lífsgæði voru metin samkvæmt IBDQ (Inflammatory Bowel Disease Questionnaire) og SF-36 spurningalistum. Í viku 8 sýndu sjúklingar sem fengu ustekinumab tölfræðilega marktækt meiri og klínískt þýðingarmikla breytingu til batnaðar samkvæmt IBDQ heildarskori og SF-36 geðrænu skori bæði í UNITI-1 og UNITI-2, og SF-36 líkamlegu skori í UNITI-2, samanborið við lyfleysu. Þessi bati hélst yfirleitt betur hjá sjúklingum sem fengu meðferð með ustekinumabi í IM-UNITI rannsókninni út viku 44 samanborið við lyfleysu. Bættum heilsutengdum lífsgæðum var yfirleitt viðhaldið í framlengdu rannsókninni út viku 252.

Mótefnamyndun

Mótefni, að mestu hlutleysandi, gegn ustekinumabi geta myndast meðan á meðferð með ustekinumabi stendur. Myndun mótefna gegn ustekinumabi er tengd við bæði aukna úthreinsun og minni virkni ustekinumabs, nema hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm þar sem minni virkni kom ekki fram. Engin augljós tengsl komu fram á milli myndunar mótefna gegn ustekinumabi og viðbragða á stungustað.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á viðmiðunarlyfinu sem inniheldur ustekinumab hjá öllum undirhópum barna við Crohns sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Crohns sjúkdómur hjá börnum

Öryggi og verkun ustekinumabs var metið hjá 48 börnum, sem voru a.m.k. 40 kg að þyngd, í milligreiningu í fjölsetra 3. stigs rannsókn (UNITI-Jr) hjá börnum með meðalvirkan eða mjög virkan Crohns sjúkdóm (skilgreint samkvæmt PCDAI-skori (Paediatric Crohn's Disease Activity Index) >30) eftir 52 vikna meðferð (8 vikna innleiðslumeðferð og 44 vikna viðhaldsmeðferð). Sjúklingar sem tóku þátt í rannsókninni höfðu annaðhvort sýnt ófullnægjandi svörun eða ekki þolað fyrri meðferð með líffræðilegum lyfjum eða hefbundna meðferð við Crohns sjúkdómi. Hluti af rannsókninni var opin innleiðslumeðferð með stökum skammti af ustekinumabi í bláæð, u.þ.b. 6 mg/kg (sjá kafla 4.2), sem fylgt var eftir með slembaðri, tvíblindri viðhaldsmeðferð undir húð með 90 mg skammti af ustekinumabi, gefinn annaðhvort á 8 vikna fresti eða 12 vikna fresti.

Niðurstöður verkunar

Aðalendapunktur rannsóknarinnar var klínískt sjúkdómshlé í viku 8 í innleiðslumeðferðinni (skilgreint sem PCDAI-skor ≤ 10). Hlutfall sjúklinga sem náðu klínísku sjúkdómshléi var 52,1% (25/48) og er sambærilegt við það sem kom fram í 3. stigs rannsóknum á ustekinumabi hjá fullorðnum.

Klínísk svörun kom fram strax í viku 3. Hlutfall sjúklinga sem sýndi klíníska svörun í viku 8 (skilgreind sem lækkun á PCDAI-skori um $>12,5$ stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærra en 30) var 93,8% (45/48).

Í töflu 10 eru sýndar greiningar á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44.

Tafla 10: Samantekt á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44

	90 mg ustekinumab á	90 mg ustekinumab á	Heildarfjöldi sjúklinga
--	------------------------	------------------------	----------------------------

	8 vikna fresti N = 23	12 vikna fresti N = 25	N = 48
Klínískt sjúkdómshlé*	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klínískt sjúkdómshlé án barkstera [§]	43,5% (10/23)	60,0% (15/25)	52,1% (25/48)
Klínískt sjúkdómshlé hjá sjúklingum sem voru í klínísku sjúkdómshléi í viku 8 í innleiðslumeðferðinni*	64,3% (9/14)	54,5% (6/11)	60,0% (15/25)
Klínísk svörun [†]	52,2% (12/23)	60,0% (15/25)	56,3% (27/48)
Holsjársvörun [£]	22,7% (5/22)	28,0% (7/25)	25,5% (12/47)

* Klínískt sjúkdómshlé er skilgreint sem PCDAI-skor ≤ 10 stig.

§ Klínískt sjúkdómshlé án barkstera er skilgreint sem PCDAI-skor sem er ≤ 10 stig og án barksterameðferðar í a.m.k. 90 daga fyrir viku 44 í viðhaldsmeðferðinni.

† Klínísk svörun er skilgreind sem lækun á PCDAI-skori um $>12,5$ stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærra en 30.

£ Holsjársvörun er skilgreind sem lækun á SES-CD skori um $\geq 50\%$ eða SES-CD skor ≤ 2 , hjá sjúklingum með SES-CD skor ≥ 3 í upphafi.

Aðlögun á skammtatíðni

Sjúklingar sem tóku þátt í viðhaldsmeðferðinni og fengu svörunarrest (loss of response, LOR) samkvæmt PCDAI-skori, gátu fengið skammtaaðlögun. Annaðhvort var sjúklingum skipt úr meðferð á 12 vikna fresti í meðferð á 8 vikna fresti eða var haldið áfram á meðferð á 8 vikna fresti (sýndaraðlögun). Hjá 2 sjúklingum var skömmtum breytt þannig að styttra var milli lyfjagjafa. Hjá þessum sjúklingum náðist klínískt sjúkdómshlé hjá 100% (2/2) sjúklinga 8 vikum eftir skammtaaðlögun.

Öryggi meðferðar með innleiðsluskammti og beggja meðferða með viðhaldsskammti hjá börnum sem vega a.m.k. 40 kg er sambærilegt því sem sýnt hefur verið fram á hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm (sjá kafla 4.8).

Bólgulífmerki í sermi og hægðum

Í viku 44 í viðhaldsmeðferðinni var meðalbreyting frá upphafsgildi á þéttni CRP (C-Reactive protein) -11,17 mg/l (24,159) og calprotectini í hægðum -538,2 mg/kg (1.271,33).

Heilsutengd lífsgæði

Samkvæmt heildarstigum á IMPACT-III og öllum undirkvörðum (einkenni frá þörmum, altæk einkenni tengd þreytu og lífsgæði) var sýnt fram á klínískt þýðingarmikla breytingu til batnaðar eftir 52 vikur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarkspéttu í sermi (t_{max}) var 8,5 dagar eftir stakan 90 mg skammt undir húð hjá heilbrigðum einstaklingum. Miðgildi t_{max} ustekinumabs eftir stakan 45 mg eða 90 mg skammt undir húð hjá sjúklingum með sóra var sambærilegt við það sem fram kom hjá heilbrigðum einstaklingum.

Nýting (absolute bioavailability) ustekinumabs eftir gjöf staks skammts undir húð var áætlað 57,2% hjá sjúklingum með sóra.

Dreifing

Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (V_z) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sórasjúklingum var frá 57 til 83 ml/kg.

Umbrot

Nákvæmur umbrotsferill ustekinumabs er ekki þekktur.

Brotthvarf

Miðgildi úthreinsunar (CL) eftir gjöf staks skammts í bláæð hjá sjúklingum með sóra var á bilinu 1,99 til 2,34 ml/sólarhring/kg. Miðgildi helmingunartíma ($t_{1/2}$) ustekinumabs var um það bil 3 vikur hjá sjúklingum með sóra, sóraliðagigt eða Crohns sjúkdóm, á bilinu 15-32 dagar í öllum rannsóknum á sóra og sóraliðagigt. Í greiningu á lyfjahvörfum ákveðinna hópa, var greinanleg úthreinsun (CL/F) og greinanlegt dreifingarrúmmál (V/F) 0,465 l/sólarhring og 15,7 l, hvort um sig, hjá sjúklingum með sóra. Kyn hafði ekki áhrif á CL/F ustekinumabs. Greining á lyfjahvörfum ákveðinna hópa sýndi tilhneigingu til meiri úthreinsunar ustekinumabs hjá sjúklingum sem greindir hafa verið jákvæðir fyrir mótefnum gegn ustekinumabi.

Línulegt samband

Altæk útsetning fyrir ustekinumabi (C_{max} og AUC) jókst í um það bil réttu hlutfalli við skammta eftir gjöf staks skammts í bláæð á bilinu 0,09 mg/kg til 4,5 mg/kg eða eftir gjöf staks skammts undir húð á bilinu 24 mg til 240 mg hjá sjúklingum með sóra.

Stakur skammtur og endurteknir skammtar

Yfirleitt var hægt að meta þéttni ustekinumabs í sermi eftir gjöf staks skammts eða endurtekinna skammta undir húð. Hjá sjúklingum með sóra náðist jafnvægisþéttni ustekinumabs í sermi í viku 28 eftir gjöf undir húð í viku 0 og viku 4 sem fylgt var eftir með skömmtum á 12 vikna fresti. Miðgildi lágmarkspéttni við jafnvægi var á bilinu 0,21 µg/ml til 0,26 µg/ml (45 mg) og á bilinu 0,47 µg/ml til 0,49 µg/ml (90 mg). Það varð engin sýnileg uppsöfnun á ustekinumabi m.t.t. þéttni í sermi þegar það var gefið undir húð á 12 vikna fresti.

Eftir ~6 mg/kg skammt í bláæð hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm var viðhaldsskammtur 90 mg ustekinumab gefinn á 8 vikna eða 12 vikna fresti undir húð, byrjað í viku 8. Jafnvægisþéttni ustekinumabs var náð við upphaf annars viðhaldsskammtsins. Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm var miðgildi lágmarkspéttni við jafnvægi var á bilinu 1,97 µg/ml til 2,24 µg/ml fyrir 90 mg ustekinumab á 8 vikna fresti og á bilinu 0,61 µg/ml til 0,76 µg/ml fyrir 90 mg ustekinumab á 12 vikna fresti. Lágmarkspéttni ustekinumabs við jafnvægi eftir 90 mg ustekinumabs á 8 vikna fresti tengist hærri tíðni klíníks sjúkdómshlés samanborið við lágmarkspéttni við jafnvægi eftir 90 mg á 12 vikna fresti.

Áhrif líkamsþyngdar á lyfjahvörf

Í þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með sóra reyndist líkamsþyngd vera mikilvægasta breytan sem hafði áhrif á úthreinsun ustekinumabs. Miðgildi CL/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 55% herra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% herra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarkspéttni ustekinumabs í sermi hjá þyngri sjúklingunum (> 100 kg) í 90 mg hópnum var svipað og hjá léttari sjúklingunum (≤ 100 kg) í 45 mg hópnum. Svipaðar niðurstöður komu fram í staðfestandi þýðisgreiningu á lyfjahvörfum þar sem notaðar voru upplýsingar varðandi sjúklinga með sóraliðagigt.

Aðlögun á skammtatíðni

Á grundvelli upplýsinga sem komu fram og greiningar á lyfjahvörfum þýðis höfðu slembiraðaðir þátttakendur með Crohns sjúkdóm sem töpuðu svörun við meðferð með tímanum lægri þéttni ustekinumabs í sermi en þátttakendur sem ekki töpuðu svörun. Í Crohns sjúkdómi var skammtaaðlögun úr 90 mg á 12 vikna fresti í 90 mg á 8 vikna fresti tengd við aukningu í lágildisþéttni ustekinumabs og aukningu í verkun í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar

Engar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarárstarfsemi. Engar sértækar rannsóknir hafa verið gerðar á öldruðum sjúklingum.

Lyfjahvörf ustekinumabs voru almennt sambærileg milli asískra sjúklinga með sóra og sjúklinga með sóra sem eru ekki asískir.

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm var breytileiki í úthreinsun ustekinumabs tengdur líkamsþyngd, alþáttmagn í sermi, kyni og mótefnamyndun við ustekinumabi, en líkamsþyngd var helsta

skýribreytan (covariate) sem hafði áhrif á dreifingarrúmmálið. Í Crohns sjúkdómi var úthreinsun auk þess tengd CRP, stöðu meðferðarbreysts með TNF-hemlum og kynþætti (asískur miðað við ekki asískur). Áhrif þessara stýribreyta var innan við $\pm 20\%$ af dæmigerðu gildi eða viðmiðunar gildi færíbreyta í viðkomandi lyfjahvörfum. Því er skammtaaðlögun ekki réttlætanleg fyrir þessar stýribreytur. Samhliðanotkun ónæmistemprandi lyfja hafði ekki marktæk áhrif á dreifingu og brotthvarf ustekinumabs.

Í greiningu á lyfjahvörfum hjá ákveðnum hópum voru engin merki um áhrif tóbaks og alkóhóls á lyfjahvörf ustekinumabs.

Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með sóra á aldrinum 6 til 17 ára, meðhöndluð með ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt sambærileg við þéttni hjá fullorðnum sórasjúklingum sem voru meðhöndlaðir með fullorðinsskammti. Þéttni ustekinumabs í sermi hjá börnum með sóra á aldrinum 12-17 ára (CADMUS), meðhöndluð með hálfum ráðlögðum skammti miðað við þyngd, var almennt minni en hjá fullorðnum.

Jafnvægisþéttni í sermi, hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd, var sambærileg og hjá fullorðnum með Crohns sjúkdóm.

Stjórnun á CYP450 ensínum

Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensínum voru metin í *in vitro* rannsókn, þar sem notaðar voru lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttinni 10 ng/ml breytti ekki CYP450 ensímvirkni í mönnum (CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 2D6 eða 3A4; sjá kafla 4.5).

Opin 1. stigs rannsókn á lyfjamilliverkunum, rannsókn CNTO1275CRD1003, var framkvæmd til að meta áhrif ustekinumabs á ensímvirkni sýtókróms P450 eftir innleiðslu- og viðhaldsskammta hjá sjúklingum með virkan Crohns sjúkdóm ($n = 18$). Ekki varð vart við klínískt marktækar breytingar á útsetningu fyrir koffíni (CYP1A2 hvarfefni), warfaríni (CYP2C9 hvarfefni), omeprazóli (CYP2C19 hvarfefni), dextrómetorfani (CYP2D6 hvarfefni) eða mídazólami (CYP3A hvarfefni) við notkun samhliða ustekinumabi í samþykktum ráðlögðum skömmtum hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm (sjá kafla 4.5).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu (t.d. eituráhrifa á líffæri) fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturveikunum eftir endurtekna skammta og eiturveikunum á þroska og æxlun. Í rannsóknum á eituráhrifum á þroska og æxlun hjá cynomolgus öpum sáust engar aukaverkanir á frjósemi karldýra og hvorki fæðingargallar né eituráhrif á þroska. Engar aukaverkanir á frjósemi kvendýra sáust við notkun hliðstæðs mótefnis gegn IL-12/23 í músum.

Skammtastærðir í dýrarrannsóknum voru allt að um það bil 45-falt stærri en stærstu sambærilegir skammtar ætlaðir til meðferðar sórasjúklinga og leiddu til hámarksþéttni í sermi hjá öpum sem er meira en 100-falt hærri en sést hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum ustekinumabs voru ekki framkvæmdar vegna skorts á viðeigandi líkönum fyrir mótefni sem ekki hafa milliverkun við IL-12/23 p40 úr nagdýrum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

L-histídín
Pólýsorbit 80 (E 433)
Súkrósi
Vatn fyrir stungulyf
Saltsýra (til að stilla pH)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

Fymskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
3 ár

Fymskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
3 ár

Stakar áfylltar sprautur má geyma við stofuhita allt að 30°C í eitt 30 daga tímabil að hámarki í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitinn sem er á ytri öskjunni þegar áfyllta sprautan var fyrst tekin úr kæli og dagsetningu förgunar. Dagsetning förgunar má ekki vera síðar en upprunalega fyrningardagsetningin sem prentuð er á öskjuna. Þegar sprauta hefur verið geymd við stofuhita (allt að 30°C) skal ekki setja hana aftur í kælinn. Fargið sprautunni ef hún er ekki notuð innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.

Geymið áfyllta sprautu í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Ef þörf krefur má geyma stakar áfylltar sprautur við stofuhita allt að 30 °C (sjá kafla 6.3).

6.5 Gerð íláts og innihald

Fymskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

0,5 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli, latexlausri nálarhettu og stimpiltappa úr brómóbútýlgúmmíi. Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja.

Fymskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

1 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli, latexlausri nálarhettu og stimpiltappa úr brómóbútýlgúmmíi. Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja.

Fymskina er fáanlegt í pakkningu með 1 áfylltri sprautu.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í Fymskina áfylltu sprautunni. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða örlítið gulbrún. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun á að láta Fymskina ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

Fymskina inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í sprautunni. Fymskina fæst í sæfðri, einnota áfylltri sprautu. Aldrei má endurnota sprautuna eða nálina. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15

82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Fymiskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/24/1862/001

Fymiskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/24/1862/002

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 24. september 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN
VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA (130 mg)

1. HEITI LYFS

Fymskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 130 mg ustekinumab í 26 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: EDTA dínatríum díhýdrat, L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 80, súkrósi, vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn

130 mg/26 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Eingöngu einnota.

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1//24/1862/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI HETTUGLASS (130 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fymiskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn
ustekinumab

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar i.v. eftir þynningu.
Má ekki hrista.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

130 mg/26 ml

6. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (45 mg)****1. HEITI LYFS**

Fymiskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg ustekinumab í 0,5 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósi, L-histidín, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
45 mg/0,5 ml
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Förgunardagsetning ef geymt við stofuhita: _

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 30 daga tímabil, en ekki lengur en upprunalega fyrningardagsetningin.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Formycon AG

Fraunhoferstraße 15

82152 Martinsried/Planegg

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1862/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fymskina 45 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU (45 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fymiskina 45 mg stungulyf
ustekinumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

45 mg/0,5 ml

6. ANNÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (90 mg)****1. HEITI LYFS**

Fymiskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
ustekinumab

2. VIRK(T) EFNI

Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg ustekinumab í 1 ml.

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Súkrósi, L-histidín, pólýsorbit 80, vatn fyrir stungulyf, saltsýra.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
90 mg/1 ml
1 áfyllt sprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Má ekki hrista.
Til notkunar undir húð.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNAÐARORÐ, EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP
Förgunardagsetning ef geymt við stofuhita: _

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.

Má ekki frjósa.

Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má geyma við stofuhita (allt að 30 °C) í eitt 30 daga tímabil, en ekki lengur en upprunalega fyrningardagsetningin.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Formycon AG

Fraunhoferstraße 15

82152 Martinsried/Planegg

Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1862/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fymskina 90 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC

SN

NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MERKIMIÐI ÁFYLLTRAR SPRAUTU (90 mg)

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Fymiskina 90 mg stungulyf
ustekinumab
s.c.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

90 mg/1 ml

6. ANNÆÐ

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Fymskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn ustekinumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fymskina og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fymskina
3. Hvernig Fymskina verður gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fymskina
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fymskina og við hverju það er notað

Upplýsingar um Fymskina

Fymskina inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Fymskina tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Fymskina notað

Fymskina er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóm:

- Meðalalvarlegan og alvarlegan Crohns sjúkdóm - hjá fullorðnum og börnum sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða ef þú þolir þau ekki er þér hugsanlega gefið Fymskina til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Fymskina

Ekki má nota Fymskina

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með virka sýkingu sem læknirinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú notar Fymskina.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fymskina er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt fyrir meðferðina. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Fymskina. Ef læknirinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Fymskina getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Fymskina. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Fymskina:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við ustekinumabi.** Spyrðu lækninn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Fymskina veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífeyfjum (lyf af líffræðilegum uppruna sem er yfirleitt gefið með inndælingu)** – hætta á krabbameini getur verið aukin.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu eða ef þú ert með óeðlileg op á húðinni (fistla).**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst á sórasvæðum eða á húð sem var eðlileg.**
- **ef þú ert á annarri meðferð við sóra og/eða sóraliðagigt** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósmeðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Fymskina hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Fymskina geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækninn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Fymskina.

Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, á borð við rauða úlfa í húð og heilkenni sem líkist rauðum úlfum, við meðferð með ustekinumabi. Hafðu tafarlaust samband við lækninn ef vart verður við rauð og upphleypt, hreistruð útbrot, stundum með dekkri jaðri, á húðsvæðum sem útsett eru fyrir sól eða samhliða liðverkjum.

Hjartaáfall og heilablóðfall

Hjartaáfall og heilablóðfall hefur komið fram í rannsókn hjá sjúklingum með sóra sem fengu meðferð með ustekinumabi. Læknirinn athugar reglulega áhættuþætti hjartasjúkdóma og heilablóðfalls hjá þér til þess að tryggja fullnægjandi meðferð þeirra. Leitaðu strax til læknis ef þú færð brjóstverk, finnur fyrir máttleysi eða óeðlilegri tilfinningu í annarri hlið líkamans, máttleysi í andliti eða óeðlilegu tali eða sjón.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Fymskina fyrir börn með Crohns sjúkdóm sem vega minna en 40 kg.

Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Fymskina

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.

- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Fymiskina er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Fymiskina ef þú hefur fengið Fymiskina á meðgöngu, áður en barnið fær nokkra bólusetningu, þar með talið með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla). Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna handa barninu fyrstu tólf mánuðina eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymiskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.

Meðganga og brjóstagjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hættu á fæðingargöllum hjá börnum sem hafa verið útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði. Hins vegar er takmörkuð reynsla af notkun ustekinumabs hjá þunguðum konum. Því er æskilegt að forðast notkun Fymiskina á meðgöngu.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Fymiskina stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Fymiskina meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Fymiskina á meðgöngu er aukin hættu á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Fymiskina á meðgöngu áður en barnið fær nokkra bólusetningu. Ekki er mælt með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla) handa barninu fyrstu tólf mánuði eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymiskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Fymiskina - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Fymiskina hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Fymiskina inniheldur natríum

Fymiskina inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar er Fymiskina þynnt með lausn sem inniheldur natríum áður en þér er gefið lyfið. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert á natríumskertu mataræði.

Fymiskina inniheldur pólýsorböt

Lyfið inniheldur 10,4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 26 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml.

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig Fymiskina verður gefið

Fymiskina er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í greiningu og meðferð á Crohns sjúkdómi.

Fymiskina 130 mg innrennslisþykki, lausn er gefið af læknum með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð) á minnst einni klukkustund. Talaðu við lækinn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Fymiskina er gefið

Læknirinn ákveður hve mikið Fymiskina þú þarft að fá og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Læknirinn reiknar út frá líkamsþyngd þinni ráðlagðan innrennslisskammt í bláæð.

Líkamsþyngd	Skammtur
≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Eftir upphafsskammt í bláæð færðu næsta 90 mg skammt af Fymiskina með inndælingu undir húð 8 vikum síðar og þar eftir á 12 vikna fresti.

Börn með Crohns sjúkdóm sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

- Læknirinn reiknar út frá líkamsþyngd þinni ráðlagðan innrennslisskammt í bláæð.

Líkamsþyngd	Skammtur
≥ 40 til ≤ 55 kg	260 mg
> 55 kg til ≤ 85 kg	390 mg
> 85 kg	520 mg

- Eftir upphafsskammt í bláæð færðu næsta 90 mg skammt af Fymiskina með inndælingu undir húð 8 vikum síðar og þar eftir á 12 vikna fresti.

Hvernig Fymiskina er gefið

- Fyrsti skammtur Fymiskina við meðferð á Crohns sjúkdómi er gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennslí í bláæð).

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi gjöf Fymiskina.

Ef gleymist að nota Fymiskina

Ef þú gleymir skammti eða missir af tíma hjá læknum til að fá skammt skaltu hafa samband við læknum til þess að fá nýjan tíma.

Ef hætt er að nota Fymiskina

Ekki er hættulegt að hætta notkun Fymiskina. Hins vegar geta einkennin komið aftur ef notkun er hætt. Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab lyf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
 - lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - bólga í andliti, vörum, munni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Innrennslistengd viðbrögð – Ef þú ert í meðferð við Crohns sjúkdómi er fyrsti skammturinn af Fymiskina gefinn með dreypi í bláæð (innrennslí í bláæð). Sumir sjúklingar hafa fengið alvarleg ofnæmisviðbrögð á meðan á ustekinumab innrennslinu stendur.

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum frá lungum og

lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá ustekinumab. Talaðu strax við lækinn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur lækinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymskina aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Fymskina getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum. Sumar sýkingar geta orðið alvarlegar og meðal þeirra geta verið sýkingar af völdum veira, sveppa, baktería (þ.m.t. berklar) eða sníkjudýra, þ.m.t. sýkingar sem koma aðallega fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi (tækifærissýkingar). Greint hefur verið frá tækifærissýkingum í heila (heilabólga, heilahimnubólga), lungum og augum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ustekinumabi.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Fymskina. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti, þyngdartap
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur
- sjóntruflanir eða sjóntap
- höfuðverkur, stífleiki í hálsi, ljósnæmi, ógleði eða ringlun

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Þetta geta verið merki um sýkingar eins og sýkingar í neðri hluta öndunarfæra, húðsýkingar, ristil eða tækifærissýkingar sem geta haft alvarlega fylgikvilla. Segðu lækni um frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymskina fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um sóra ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu lækni um þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Roði og verkur á stungustað
- Skútabólga

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Tannskýkingar
- Sveppasýking í leggöngum
- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Máttleysistilfinning
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömum eða Bell's lömun) sem er venjulega tímabundin
- Breytingar á sóra með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (graftarbólusóri)
- Húðflögnun
- Þrymlabólur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð sóra einkenna (sóri ásamt roða).
- Bólga í litlum æðum sem getur valdið húðútbrotum með litlum rauðum eða rauðfjólubláum bólum, hita og liðverkjum (æðabólga)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Blöðrur á húð sem geta verið rauðar og valdið kláða og sársauka (bólublöðrusóttarlíki)
- Rauðir úlfar í húð eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum (rauð, upphleyp, hreistruð útbrot á húðsvæðum sem eru útsett fyrir sól, hugsanlega ásamt liðverkjum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fymiskina

- Fymiskina 130 mg innrennslisþykkni, lausn er gefið á sjúkrahúsi eða á læknaðstofu og sjúklingar eiga ekki að þurfa að geyma það eða handleika.
- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2°C - 8°C). Má ekki frjósa.
- Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Hristið ekki Fymiskina hettuglösín. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Fymiskina og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.
- ef innsiglið er rofið.

Fymiskina er eingöngu einnota. Þynntri innrennslislausn og lyfjaleifum í hettuglasinu og sprautunni á að farga í samræmi við gildandi reglur.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fymskina inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hvert hettuglas inniheldur 130 mg af ustekinumabi í 26 ml.
- Önnur innihaldsefni eru EDTA dínatríum díhýdrat, L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, L-metiónín, pólýsorbit 80 (E 433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Fymskina og pakkingastærðir

Fymskina stungulyf er tært, litlaust eða örlítið gulbrúnt innrennslisþykkni, lausn. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 30 ml glerhettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 130 mg af ustekinumabi í 26 ml af innrennslisþykkni, lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Þýskaland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Rekjanleiki:

Til að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja á að skrá sérlyfjaheiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er á greinilegan hátt.

Leiðbeiningar um þynningu:

Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna og undirbúa Fymskina innrennslisþykkni, lausn að viðhafðri smitgát.

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Fymskina hettuglása sem þarf, byggt á þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2, töflu 1, töflu 2). Hvert 26 ml Fymskina hettuglas inniheldur 130 mg ustekinumab. Notið aðeins heil Fymskina hettuglös.
2. Dragið upp og fleygið sama magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausninni úr 250 ml innrennslispokanum og því magni Fymskina sem á að bæta í pokann (fleygið 26 ml af

- natríumklóríði fyrir hvert Fymskina hettuglas sem þarf, fyrir 2 hettuglös er 52 ml fleygt, fyrir 3 hettuglös er 78 ml fleygt og fyrir 4 hettuglös er 104 ml fleygt).
3. Dragið 26 ml af Fymskina upp úr hverju hettuglasi sem þarf að nota og bætið í 250 ml innrennslispokann. Endanlegt magn í innrennslispokanum á að vera 250 ml. Blandið gætilega.
 4. Skoðið þynntu lausnina fyrir gjöf. Notið lausnina ekki ef hún inniheldur sjáanlegar ógegnsæjar agnir, er mislit eða inniheldur aðskotaagnir.
 5. Gefið þynntu lausnina á minnst einni klukkustund. Eftir þynningu skal ljúka innrennslinu innan 24 klukkustunda frá þynningu í innrennslispokann.
 6. Notið aðeins innrennslissett með sæfðri síu (in-line), án sótthitavalda, með litla próteinbindingu (gatastærð 0,2 míkrometrar).
 7. Hvert hettuglas er einnota og öllum lyfjaleifum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

Geymsla

Ef nauðsyn krefur skal geyma þynnta innrennslislausnina við stofuhita. Ljúka skal innrennslinu innan 24 klst. frá þynningu í innrennslispokann. Má ekki frjósa.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Fymiskina 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu ustekinumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Fymiskina skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fymiskina og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fymiskina
3. Hvernig nota á Fymiskina
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fymiskina
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fymiskina og við hverju það er notað

Upplýsingar um Fymiskina

Fymiskina inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Fymiskina tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Fymiskina notað

Fymiskina er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellusóri - hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri
- Sóraliðagigt - hjá fullorðnum
- Meðalalvarlegan og alvarlegan Crohns sjúkdóm – hjá fullorðnum og börnum sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Skellusóri

Skellusóri (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Fymiskina dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Fymiskina er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellusóra, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Fymiskina er notað hjá börnum og unglingum 6 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellusóra, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er sóri jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka sóraliðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Fymskina til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.
- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða ef þú þolir þau ekki er þér hugsanlega gefið Fymskina til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Fymskina

Ekki má nota Fymskina

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækinnirinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækinninn eða lyfjafræðing áður en þú notar Fymskina.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fymskina er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Fymskina. Ef lækinnirinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Fymskina getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Fymskina. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Fymskina:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við ustekinumabi.** Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Fymskina veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífeyfjum (lyf af líffræðilegum uppruna sem er yfirleitt gefið með inndælingu)** – hætta á krabbameini getur verið aukin.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst á sórasvæðum eða á húð sem var eðlileg.**
- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við Fymskina stungulyfi** – sjá „Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 4 um einkenni ofnæmisviðbragða.
- **ef þú ert á annarri meðferð við sóra og/eða sóraliðagigt** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósmeðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Fymskina hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.
- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort

Fymskina geti haft áhrif á þetta.

- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Fymskina.

Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, á borð við rauða úlfa í húð og heilkenni sem líkist rauðum úlfum, við meðferð með ustekinumabi. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við rauð og upphleypt, hreistruð útbrot, stundum með dekkri jaðri, á húðsvæðum sem útsett eru fyrir sól eða samhliða liðverkjum.

Hjartaáfall og heilablóðfall

Hjartaáfall og heilablóðfall hefur komið fram í rannsókn hjá sjúklingum með sóra sem fengu meðferð með Fymskina. Læknirinn athugar reglulega áhættuþætti hjartasjúkdóma og heilablóðfalls hjá þér til þess að tryggja fullnægjandi meðferð þeirra. Leitaðu strax til læknis ef þú færð brjóstverk, finnur fyrir máttleysi eða óeðlilegri tilfinningu í annarri hlið líkamans, máttleysi í andliti eða óeðlilegu tali eða sjón.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Fymskina fyrir börn yngri en 6 ára með sóra, börn með Crohns sjúkdóm sem vega minna en 40 kg eða börn yngri en 18 ára með sóraliðagigt þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Fymskina

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Fymskina er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Fymskina ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu, áður en barnið fær nokkra bólusetningu, þar með talið með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla). Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna handa barninu fyrstu tólf mánuðina eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hættu á fæðingargöllum hjá börnum sem hafa verið útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði. Hins vegar er takmörkuð reynsla af notkun ustekinumabs hjá þunguðum konum. Því er æskilegt að forðast notkun Fymskina á meðgöngu.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Fymskina stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Fymskina meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu er aukin hættu á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu áður en barnið fær nokkra bólusetningu. Ekki er mælt með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla) handa barninu fyrstu tólf mánuðina eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Fymskina - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Fymskina hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Fymskina inniheldur pólýsorböt

Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Fymskina

Fymskina er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Fymskina er ætlað til notkunar.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við læknum um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Fymskina er gefið

Læknirinn ákveður hve mikið Fymskina þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

Sóri og sóraliðagigt

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Fymskina. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Crohns sjúkdómur

- Í meðferðinni verður fyrsti skammturinn af u.þ.b. 6 mg/kg Fymskina gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Fymskina 8 vikum síðar og þar eftir á 12 vikna fresti, gefið með inndælingu undir húð.
- Eftir fyrstu inndælinguna undir húð geta sumir sjúklingar fengið 90 mg af Fymskina á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

Börn og unglingar 6 ára og eldri

Sóri

- Læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Fymskina sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ekkert skammtaform af Fymskina til fyrir börn sem vega minna en 60 kg, því skal nota önnur ustekinumab lyf.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Fymskina.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Fymskina.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Börn sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Crohns sjúkdómur

- Í meðferðinni verður fyrsti skammturinn af u.þ.b. 6 mg/kg Fymskina gefinn af lækni með dreypi í bláæð í handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Fymskina 8 vikum síðar og þar á eftir á 12 vikna fresti, gefið með inndælingu undir húð.
- Eftir fyrstu inndælinguna undir húð geta sumir sjúklingar fengið 90 mg af Fymskina á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

Hvernig Fymskina er gefið

- Fymskina er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Fymskina.
- Hins vegar getur þú í samráði við læknum ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Fymskina. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Fymskina. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Fymskina sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur

viðeigandi þjálfun.

- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Fymskina inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Fymskina. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Fymskina

Hafðu samband við læknum eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Fymskina

Ekki er hættulegt að hætta notkun Fymskina. Hins vegar geta einkennin komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab lyf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - o öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
 - o lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - o bólga í andliti, vörum, munni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum frá lungum og lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá ustekinumab. Talaðu strax við læknum ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknum ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymskina aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við læknum ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Fymskina getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum. Sumar sýkingar geta orðið alvarlegar og meðal þeirra geta verið sýkingar af völdum veira, sveppa, baktería (þ.m.t. berklar) eða sníkjudýra, þ.m.t. sýkingar sem koma aðallega fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi (tækifærissýkingar). Greint

hefur verið frá tækifærissýkingum í heila (heilabólga, heilahimnubólga), lungum og augum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ustekinumabi.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Fymiskina. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti, þyngdartap
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur
- sjóntruflanir eða sjóntap
- höfuðverkur, stífleiki í hálsi, ljósnæmi, ógleði eða ringlun

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Þetta geta verið merki um sýkingar eins og sýkingar í neðri hluta öndunarfæra, húðsýkingar, ristil eða tækifærissýkingar sem geta haft alvarlega fylgikvilla. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymiskina fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um sóra ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu læknum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Roði og verkur á stungustað
- Skútabólga

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Tannssýkingar
- Sveppasýking í leggöngum
- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Máttleysistilfinning
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömun eða Bell's lömun) sem er venjulega tímabundin
- Breytingar á sóra með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (graftarbólusóri)
- Húðflögnun
- Þrymlabólur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkenni þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð sóra

- einkenna (sóri ásamt roða).
- Bólga í litlum æðum sem getur valdið húðútbrotum með litlum rauðum eða rauðfjólubláum bólum, hita og liðverkjum (æðabólga)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Blöðrun á húð sem geta verið rauðar og valdið kláða og sársauka (bólublöðrusóttarlíki)
- Rauðir úlfar í húð eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum (rauð, upphleypt, hreistruð útbrot á húðsvæðum sem eru útsett fyrir sól, hugsanlega ásamt liðverkjum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fymiskina

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ef þörf krefur má einnig geyma stakar Fymiskina áfylltar sprautur við stofuhita allt að 30°C í eitt 30 daga tímabil að hámarki í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitina sem eru á ytri öskjunni þegar áfyllta sprautan var fyrst tekin úr kæli og dagsetningu förgunar. Dagsetning förgunar má ekki vera síðar en upprunalega fyrningardagsetningin sem prentuð er á öskjuna. Þegar sprauta hefur verið geymd við stofuhita (allt að 30°C) skal ekki setja hana aftur í kælinn. Fargið sprautunni ef hún er ekki notuð innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan.
- Hristið ekki Fymiskina áfylltar sprautur. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Fymiskina og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.

Fymiskina er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fymiskina inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, pólýsorbit 80 (E 433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf og saltsýra (til að stilla pH).

Lýsing á útliti Fymiskina og pakkningastærðir

Fymiskina stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulbrún lausn. Lyfið kemur í öskju

með 1 skammti í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri. Hver áfyllt sprauta inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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/Τηλ/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Þýskaland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

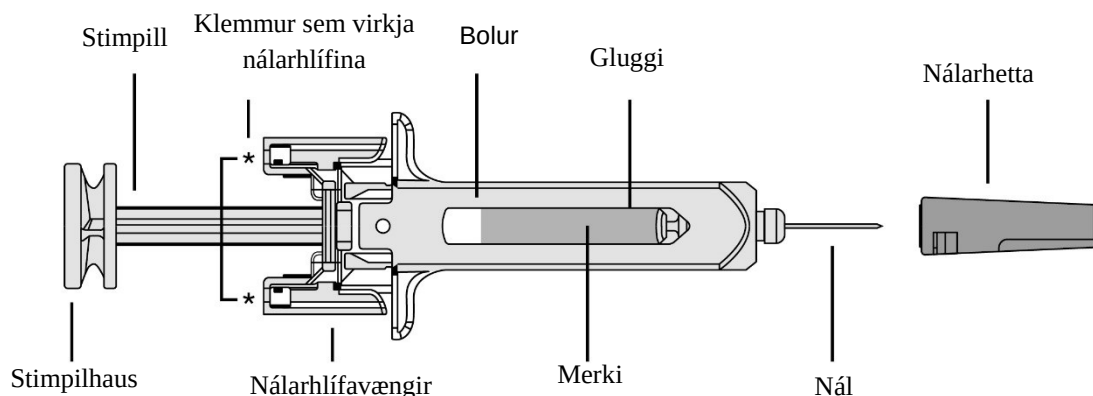
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Fymskina. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Fymskina. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Fymskina sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.

- Ekki blanda Fymskina saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Fymskina áfylltar sprautur. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

Mynd 1 sýnir hvernig áfyllt sprauta lítur út.



Mynd 1

1. Athugaðu fjölda áfylltra sprautna og undirbúðu lyfjagjöf:

Undirbúningur áfylltrar sprautu fyrir notkun

- Taktu áfylltu sprautuna (sprauturnar) úr kæli. Láttu áfylltu sprautuna standa utan öskjunnar í u.þ.b. hálfa klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita). Ekki fjarlægja nálarhettuna af sprautunni á meðan vökvinn er að ná stofuhita.
- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa upp.
- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífavængina eða nálarhettuna.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en ráðlagt er að gera það.
- Ekki snerta klemmurnar sem virkja nálarhlífina (merkt með stjörnum * á mynd 1) til að koma í veg fyrir að nálarhlífin fari of fljótt yfir nálina.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skóðuðu áfylltu sprautuna (sprauturnar) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi og styrkleiki áfylltra sprautna sé réttur.
 - Ef skammturinn er 45 mg notar þú eina 45 mg áfyllta sprautu af Fymskina.
 - Ef skammturinn er 90 mg notar þú tvær 45 mg áfylltar sprautur af Fymskina og þarft þá að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi staði fyrir inndælingarnar (t.d. aðra inndælinguna í hægri læri og hina inndælinguna í vinstri lærið) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- áfyllta sprautan sé óskemmd.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulbrún.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.

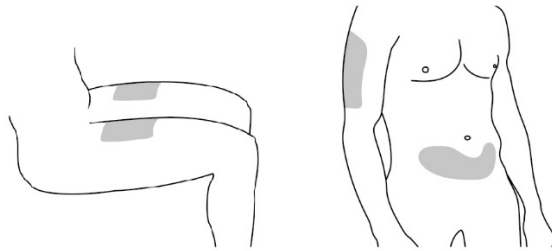
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki frosin.

Taktu til alls sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sóttthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálabox.

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Fymskina er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um sóra.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



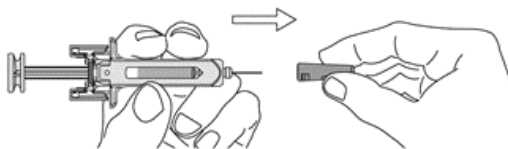
Mynd 2: Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sóttthreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

3. Fjarlægðu nálarhettuna (sjá mynd 3):

- Nálarhettuna á **ekki** að fjarlægja fyrr en þú ert tilbúin/-inn að gefa skammtinn.
- Taktu áfylltu sprautuna upp, haltu um bol sprautunnar með annarri hendi.
- Togaðu nálarhettuna beint af og hentu henni. Ekki snerta stimpilinn á meðan þú gerir þetta.



Mynd 3

- Þú gætir séð loftbólur í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Sprautaðu skammtinum inn strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

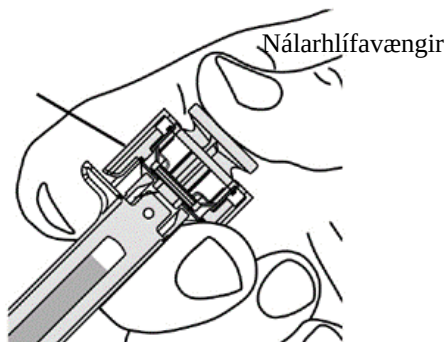
4. Sprautaðu skammtinum:

- Haltu áfylltu sprautunni með annarri hendi á milli löngutangar og vísifingurs og staðsettu þumalfingur ofan á stimpilhausnum og notaðu hina höndina til að klípa varlega um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Í einni skjótri hreyfingu skaltu stinga nálinni í gegnum húðina eins djúpt og hún kemst (sjá mynd 4).



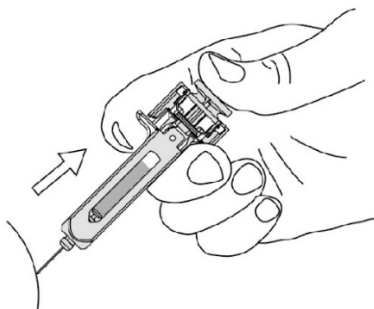
Mynd 4

- Sprautaðu öllu lyfinu inn með því að þrýsta á stimpilinn þar til hann er allur á milli nálarhlífavængjanna (sjá mynd 5).



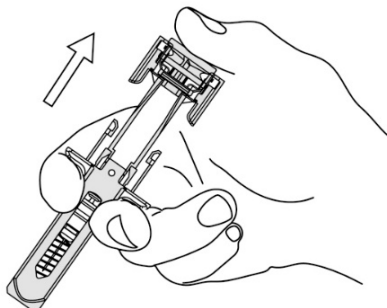
Mynd 5

- Þegar stimplinum er ýtt eins langt og hann kemst á að halda honum áfram niðri með því að þrýsta á stimpilhausinn. Dragið nálina út og sleppið húðinni (sjá mynd 6).



Mynd 6

- Lyftu þumalfingrinum hægt af stimpilhausnum svo að tóma sprautan dragist upp aftur eða þar til nálin hefur verið hulin með nálarhlífinni, eins og sýnt er á mynd 7:



Mynd 7

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur skal setja í þar til gert ílát, eins og nálabox (sjá mynd 8). Aldrei má endurnota sprautu vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.



Mynd 8

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Fymiskina 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu ustekinumab

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður fyrir notanda lyfsins. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Fymiskina skalt þú lesa þessar upplýsingar vandlega.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um lyfið.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Fymiskina og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Fymiskina
3. Hvernig nota á Fymiskina
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Fymiskina
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Fymiskina og við hverju það er notað

Upplýsingar um Fymiskina

Fymiskina inniheldur virka efnið ustekinumab, sem er einstofna mótefni. Einstofna mótefni eru prótein sem bera kennsl á og bindast sértækt við ákveðin prótein í líkamanum.

Fymiskina tilheyrir flokki lyfja sem kallast ónæmisbælandi lyf. Verkun þessara lyfja felst í því að veikja hluta ónæmiskerfisins.

Við hverju er Fymiskina notað

Fymiskina er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:

- Skellusóri - hjá fullorðnum og börnum 6 ára og eldri
- Sóraliðagigt - hjá fullorðnum
- Meðalalvarlegan og alvarlegan Crohns sjúkdóm – hjá fullorðnum og börnum sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Skellusóri

Skellusóri (plaque psoriasis) er sjúkdómur sem hefur áhrif á húð og neglur. Fymiskina dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Fymiskina er notað hjá fullorðnum með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellusóra, sem geta ekki notað ciclosporin, methotrexat eða ljósameðferð eða ef þessar meðferðir verka ekki.

Fymiskina er notað hjá börnum og unglingum 6 ára og eldri með í meðallagi mikinn eða verulega mikinn skellusóra, sem þola ekki ljósameðferð eða aðrar altækar meðferðir eða ef þessar meðferðir hafa ekki virkað.

Sóraliðagigt

Sóraliðagigt er bólgusjúkdómur í liðum, yfirleitt er sóri jafnframt til staðar. Ef þú ert með virka sóraliðagigt verða þér fyrst gefin önnur lyf. Ef þú svarar ekki nægjanlega þessum lyfjum er hugsanlegt að þér verði gefið Fymskina til þess að:

- draga úr einkennum sjúkdómsins.
- bæta líkamlega færni.
- hægja á liðskemmdum.

Crohns sjúkdómur

Crohns sjúkdómur er bólgusjúkdómur í þörmum. Ef þú ert með Crohns sjúkdóm færðu fyrst önnur lyf. Ef þú svarar þeim ekki nógu vel eða ef þú þolir þau ekki er þér hugsanlega gefið Fymskina til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

2. Áður en byrjað er að nota Fymskina

Ekki má nota Fymskina

- **ef um er að ræða ofnæmi fyrir ustekinumabi** eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- **ef þú ert með virka sýkingu** sem lækinn heldur að skipti máli.

Ef þú ert ekki viss um hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, ráðfærðu þig þá við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú notar Fymskina.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Fymskina er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir læknum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja læknum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Fymskina. Ef læknirinn telur að þú sért í hættu á að fá berkla er hugsanlegt að hann gefi þér lyf til meðferðar við þeim.

Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum

Fymskina getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Fymskina. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

Segðu læknum frá því áður en þú byrjar að nota Fymskina:

- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við ustekinumabi.** Spyrðu lækinn ef þú ert ekki viss.
- **ef þú hefur einhvern tíma verið með einhverja tegund krabbameins** – það er vegna þess að ónæmisbælandi lyf eins og Fymskina veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífeyfjum (lyf af líffræðilegum uppruna sem er yfirleitt gefið með inndælingu)** – hætta á krabbameini getur verið aukin.
- **ef þú ert með eða hefur nýlega verið með sýkingu.**
- **ef þú ert með einhver ný sár eða sár sem hafa breyst á sórasvæðum eða á húð sem var eðlileg.**
- **ef þú hefur einhvern tíma fengið ofnæmisviðbrögð við Fymskina stungulyfi** – sjá „Verið vakandi fyrir alvarlegum aukaverkunum“ í kafla 4 um einkenni ofnæmisviðbragða.
- **ef þú ert á annarri meðferð við sóra og/eða sóraliðagigt** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósmeðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Fymskina hefur ekki verið rannsökuð. Samt sem áður er hugsanlegt að þetta geti aukið hættuna á sjúkdómum sem tengjast veiklun ónæmiskerfisins.

- **ef þú ert að fá eða hefur einhvern tíma fengið sprautur við ofnæmi** – ekki er þekkt hvort Fymskina geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fái sýkingar.

Ráðfærðu þig við lækinn eða lyfjafræðing ef þú ert ekki viss hvort eitthvað af ofangreindu eigi við um þig, áður en þú notar Fymskina.

Sumir sjúklingar hafa fengið viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum, á borð við rauða úlfa í húð og heilkenni sem líkist rauðum úlfum, við meðferð með ustekinumabi. Hafðu tafarlaust samband við lækinn ef vart verður við rauð og upphleypt, hreistruð útbrot, stundum með dekkri jaðri, á húðsvæðum sem útsett eru fyrir sól eða samhliða liðverkjum.

Hjartaáfall og heilablóðfall

Hjartaáfall og heilablóðfall hefur komið fram í rannsókn hjá sjúklingum með sóra sem fengu meðferð með ustekinumabi. Læknirinn athugar reglulega áhættuþætti hjartasjúkdóma og heilablóðfalls hjá þér til þess að tryggja fullnægjandi meðferð þeirra. Leitaðu strax til læknis ef þú færð brjóstverk, finnur fyrir máttleysi eða óeðlilegri tilfinningu í annarri hlið líkamans, máttleysi í andliti eða óeðlilegu tali eða sjón.

Börn og unglingar

Ekki er mælt með notkun Fymskina fyrir börn yngri en 6 ára með sóra, börn með Crohns sjúkdóm sem vega minna en 40 kg eða börn yngri en 18 ára með sóraliðagigt þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Fymskina

Láttu lækinn eða lyfjafræðing vita:

- ef þú ert að nota, hefur nýlega notað eða gætir notað einhver önnur lyf.
- ef þú hefur nýlega fengið bólusetningu eða ef bólusetning er fyrirhuguð. Sumar gerðir af bóluefni (lifandi bóluefni) má ekki gefa á meðan Fymskina er notað.
- láttu læni barnsins vita af meðferð með Fymskina ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu, áður en barnið fær nokkra bólusetningu, þar með talið með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla). Ekki er mælt með gjöf lifandi bóluefna handa barninu fyrstu tólf mánuðina eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.

Meðganga og brjóstgjöf

- Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hættu á fæðingargöllum hjá börnum sem hafa verið útsett fyrir ustekinumabi í móðurkviði. Hins vegar er takmörkuð reynsla af notkun ustekinumabs hjá þunguðum konum. Því er æskilegt að forðast notkun Fymskina á meðgöngu.
- Ef þú ert kona sem getur orðið þunguð er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Fymskina stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Fymskina meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu er aukin hættu á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta læni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu áður en barnið fær nokkra bólusetningu. Ekki er mælt með lifandi bóluefnum eins og BCG bóluefni (notað til að koma í veg fyrir berkla) handa barninu fyrstu tólf mánuði eftir fæðingu ef þú hefur fengið Fymskina á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækinn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstgjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækinn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Fymskina - ekki gera hvort tveggja.

Akstur og notkun véla

Fymskina hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Fymskina inniheldur pólýsorböt

Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverri áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Pólýsorböt geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Segðu læknum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

3. Hvernig nota á Fymskina

Fymskina er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Fymskina er ætlað til notkunar.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum. Talaðu við læknum um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

Hversu mikið Fymskina er gefið

Læknirinn ákveður hve mikið Fymskina þú þarft að nota og í hve langan tíma.

Fullorðnir 18 ára og eldri

Sóri og sóraliðagigt

- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Fymskina. Sjúklingum sem eru þyngri en 100 kílógrömm (kg) má gefa upphafsskammtinn 90 mg í stað 45 mg.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti. Skammtar sem gefnir eru eftir þetta eru venjulega þeir sömu og upphafsskammtur.

Crohns sjúkdómur

- Í meðferðinni verður fyrsti skammturinn af u.þ.b. 6 mg/kg Fymskina gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Fymskina 8 vikum síðar og þar eftir á 12 vikna fresti, gefið með inndælingu undir húð.
- Eftir fyrstu inndælinguna undir húð geta sumir sjúklingar fengið 90 mg af Fymskina á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

Börn og unglingar 6 ára og eldri

Sóri

- Læknirinn mun reikna út réttan skammt fyrir þig, þar með talið magnið (rúmmálið) af Fymskina sem á að sprauta til að gefa réttan skammt. Réttur skammtur fyrir þig er háður líkamsþyngd þinni þegar hver skammtur er gefinn.
- Ef þú vegur minna en 60 kg er ekkert skammtaform af Fymskina til fyrir börn sem vega minna en 60 kg, því skal nota önnur ustekinumab lyf.
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Fymskina.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Fymskina.
- Næsti skammtur er gefinn 4 vikum eftir upphafsskammtinn og síðan á 12 vikna fresti.

Börn sem eru a.m.k. 40 kg að þyngd

Crohns sjúkdómur

- Í meðferðinni verður fyrsti skammturinn af u.þ.b. 6 mg/kg Fymskina gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Fymskina 8 vikum síðar og þar á eftir á 12 vikna fresti, gefið með inndælingu undir húð.
- Eftir fyrstu inndælinguna undir húð geta sumir sjúklingar fengið 90 mg af Fymskina á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

Hvernig Fymskina er gefið

- Fymskina er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Fymskina.

- Hins vegar getur þú í samráði við lækinn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Fymskina. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Fymskina. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Fymskina sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Fymskina inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig sjálf/-ur.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Hafðu tafarlaust samband við lækni eða lyfjafræðing ef þú hefur notað of mikið eða þér hefur verið gefið of mikið Fymskina. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

Ef gleymist að nota Fymskina

Hafðu samband við lækinn eða lyfjafræðing ef þú gleymir skammti. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að nota.

Ef hætt er að nota Fymskina

Ekki er hættulegt að hætta notkun Fymskina. Hins vegar geta einkennin komið aftur ef notkun er hætt.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Alvarlegar aukaverkanir

Sumir sjúklingar geta fengið alvarlegar aukaverkanir sem krefjast tafarlausrar meðferðar.

Ofnæmisviðbrögð – þau geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab lyf (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum). Einkenni eru m.a.:
 - öndunar- eða kyngingarerfiðleikar
 - lágur blóðþrýstingur, sem getur valdið sundli eða svima
 - bólga í andliti, vörum, munni eða koki.
- Algeng einkenni ofnæmisviðbragða eru m.a. útbrot á húð og ofsakláði (þau geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Í mjög sjaldgæfum tilfellum hefur verið greint frá ofnæmisviðbrögðum frá lungum og lungnabólgu hjá sjúklingum sem fá ustekinumab. Talaðu strax við lækinn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur lækinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymskina aftur.

Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækinn ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.

- Sýkingar í nefi eða hálsi og venjulegt kvef er algengt (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).
- Sýkingar í neðri hluta öndunarfæra eru sjaldgæfar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Bólga í vef undir húðinni (netjubólga) er sjaldgæf (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).
- Ristill (sársaukafull útbrot með blöðrum) er sjaldgæfur (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum).

Fymskina getur minnkað hæfni þína til að vinna bug á sýkingum. Sumar sýkingar geta orðið alvarlegar og meðal þeirra geta verið sýkingar af völdum veira, sveppa, baktería (þ.m.t. berklar) eða sníkjudýra, þ.m.t. sýkingar sem koma aðallega fram hjá fólki með veiklað ónæmiskerfi (tækifærissýkingar). Greint hefur verið frá tækifærissýkingum í heila (heilabólga, heilahimnubólga), lungum og augum hjá sjúklingum sem fá meðferð með ustekinumabi.

Þú verður að vera vakandi fyrir einkennum um sýkingu á meðan þú notar Fymskina. Þau eru m.a.:

- hiti, flensulík einkenni, nætursviti, þyngdartap
- þreyta eða mæði, þrálátur hósti
- hiti, roði og sársauki í húð eða sársaukafull útbrot í húð með blöðrum
- sviði við þvaglát
- niðurgangur
- sjóntruflanir eða sjóntap
- höfuðverkur, stífleiki í hálsi, ljósnæmi, ógleði eða ringlun

Talaðu strax við lækinn ef eitthvert þessara einkenna sýkinga kemur fram. Þetta geta verið merki um sýkingar eins og sýkingar í neðri hluta öndunarfæra, húðsýkingar, ristil eða tækifærissýkingar sem geta haft alvarlega fylgikvilla. Segðu læknum frá því ef þú ert með einhvers konar sýkingu sem hverfur ekki eða kemur endurtekið aftur. Læknirinn gæti ákveðið að þú eigir ekki að nota Fymskina fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækinn alltaf vita ef þú ert með einhverja opna skurði eða sár því þau geta sýkst.

Húðflögnun – aukinn roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum geta verið einkenni um sóra ásamt roða eða skinnflagningsbólgu sem eru alvarlegir húðkvillar. Segðu læknum þegar í stað frá því ef vart verður við þessi einkenni.

Aðrar aukaverkanir

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- Niðurgangur
- Ógleði
- Uppköst
- Þreyta
- Sundl
- Höfuðverkur
- Kláði
- Verkir í baki, vöðvum eða liðum
- Særindi í hálsi
- Roði og verkur á stungustað
- Skútabólga

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- Tannsykingar
- Sveppasýking í leggöngum
- Þunglyndi
- Stífla eða þrengsli í nefi
- Blæðing, mar, hersli, þroti og kláði á stungustað
- Máttleysistilfinning
- Sigið augnlok og slappir vöðvar öðrum megin í andliti (andlitslömun eða Bell's lömun) sem er venjulega tímabundin
- Breytingar á sóra með roða og nýtilkomnum örlitlum, gulum eða hvítum blöðrum, stundum fylgir þessu hiti (graftarbólusóri)
- Húðflögnun
- Þrymlabólur

Mjög sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- Roði og húðflögnun á stækkandi svæði á líkamanum, sem getur valdið kláða og sársauka (skinnflagningsbólga). Svipuð einkennum þróast stundum sem náttúruleg breyting á gerð sóra einkenna (sóri ásamt roða).
- Bólga í litlum æðum sem getur valdið húðútbrotum með litlum rauðum eða rauðfjólubláum bólum, hita og liðverkjum (æðabólga)

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- Blöðrun á húð sem geta verið rauðar og valdið kláða og sársauka (bólublöðrusóttarlíki)
- Rauðir úlfar í húð eða heilkenni sem líkist rauðum úlfum (rauð, upphleypt, hreistruð útbrot á húðsvæðum sem eru útsett fyrir sól, hugsanlega ásamt liðverkjum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Fymskina

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfylltu sprautuna í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ef þörf krefur má einnig geyma stakar Fymskina áfylltar sprautur við stofuhita allt að 30°C í eitt 30 daga tímabil að hámarki í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitina sem eru á ytri öskjunni þegar áfyllta sprautan var fyrst tekin úr kæli og dagsetningu förgunar. Dagsetning förgunar má ekki vera síðar en upprunalega fyrningardagsetningin sem prentuð er á öskjuna. Þegar sprauta hefur verið geymd við stofuhita (allt að 30°C) skal ekki setja hana aftur í kælinn. Fargið sprautunni ef hún er ekki notuð innan 30 daga eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan.
- Hristið ekki Fymskina áfylltar sprautur. Kröftugur langvarandi hristingur getur skemmt lyfið.

Ekki skal nota lyfið:

- eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir „EXP“.
- Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- ef vökvinn er mislitur, skýjaður eða þú getur séð framandi agnir fljótandi í honum (sjá frekari upplýsingar í kafla 6 „Lýsing á útliti Fymskina og pakkningastærðir“).
- ef þú veist, eða heldur að lyfið hafi lent í miklum hitabreytingum (til dæmis að það hafi óvart frosið eða verið hitað).
- ef lyfið hefur verið hrist kröftuglega.

Fymskina er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í sprautunni á að farga. Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Fymskina inniheldur

- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, pólýsorbit 80 (E 433), súkrósi, vatn fyrir stungulyf og saltsýra (til að stilla pH).

Lýsing á útliti Fyskina og pakkningastærðir

Fyskina stungulyf er tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulbrún lausn. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri. Hver áfyllt sprauta inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Formycon AG
Fraunhoferstraße 15
82152 Martinsried/Planegg
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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/Σίμι/Puh: + 49 89 864 667 100

Þýskaland

ratiopharm GmbH
Tel: +49 731 402 02

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

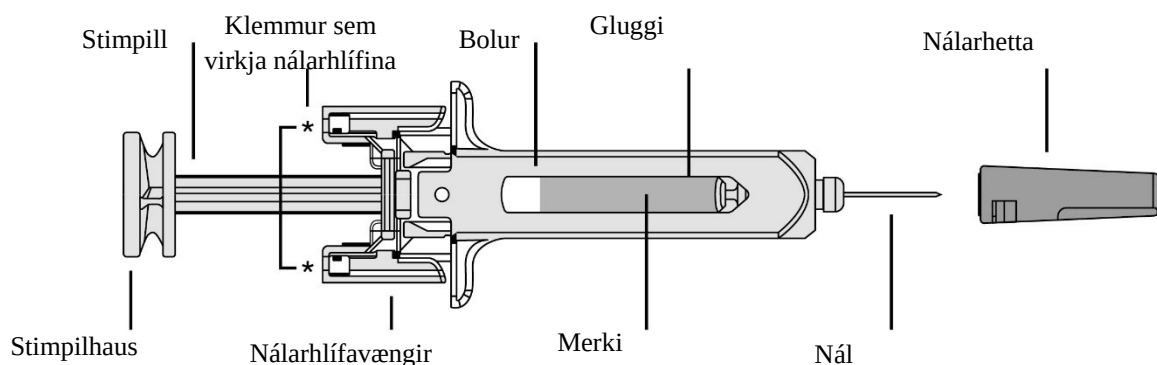
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu/>.

Leiðbeiningar um lyfjagjöf

Í upphafi meðferðar mun heilbrigðisstarfsmaður aðstoða þig við fyrstu inndælinguna. Hins vegar getur læknirinn metið það svo að þú getir sjálf/ur sprautað þig með Fymskina. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Fymskina. Leitaðu ráða hjá læknum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Fymskina sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.

- Ekki blanda Fymskina saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Fymskina áfylltar sprautur. Þetta er vegna þess að kröftugur hristingur getur skemmt lyfið. Ekki nota lyfið ef það hefur verið hrist kröftuglega.

Mynd 1 sýnir hvernig áfyllt sprauta lítur út.



Mynd 1

1. Athugaðu fjölda áfylltra sprautna og undirbúðu lyfjagjöf:

Undirbúningur áfylltrar sprautu fyrir notkun

- Taktu áfylltu sprautuna (sprauturnar) úr kæli. Láttu áfylltu sprautuna standa utan öskjunnar í u.þ.b. hálfa klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita). Ekki fjarlægja nálarhettuna af sprautunni á meðan vökvinn er að ná stofuhita.
- Haltu um bol áfylltu sprautunnar og láttu nálina með nálarhettunni vísa upp.
- Ekki halda um stimpilhausinn, stimpilinn, nálarhlífavængina eða nálarhettuna.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Ekki fjarlægja nálarhettuna af áfylltu sprautunni fyrr en ráðlagt er að gera það.
- Ekki snerta klemmurnar sem virkja nálarhlífina (merkt með stjörnum * á mynd 1) til að koma í veg fyrir að nálarhlífin fari of fljótt yfir nálina.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur fallið á hart yfirborð.

Skóðuðu áfylltu sprautuna (sprauturnar) til að ganga úr skugga um að:

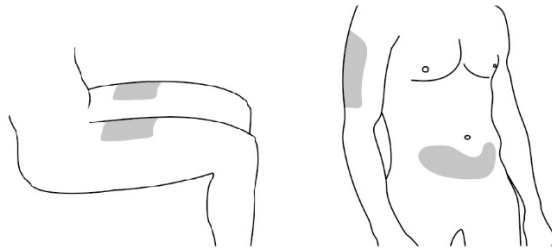
- fjöldi og styrkleiki áfylltra sprautna sé réttur.
o Ef skammturinn er 90 mg notar þú eina 90 mg áfyllta sprautu af Fymskina.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- áfyllta sprautan sé óskemmd.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé tær eða örlítið ópallýsandi, litlaus eða örlítið gulbrún.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé ekki frosin.

Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sóttþreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálabox.

2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Fymskina er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um sóra.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



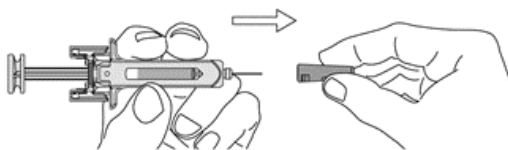
Mynd 2: Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir

Undirbúðu stungustaðinn

- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
- Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sótthreinsandi þurrku.
- **Ekki snerta** þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram.

3. Fjarlægðu nálarhettuna (sjá mynd 3):

- Nálarhettuna á **ekki** að fjarlægja fyrr en þú ert tilbúin/-inn að gefa skammtinn.
- Taktu áfylltu sprautuna upp, haltu um bol sprautunnar með annarri hendi.
- Togaðu nálarhettuna beint af og hentu henni í sorp. Ekki snerta stimpilinn á meðan þú gerir þetta.



Mynd 3

- Þú gætir séð loftbólur í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.
- Sprautaðu skammtinum inn strax eftir að nálarhettan hefur verið fjarlægð.

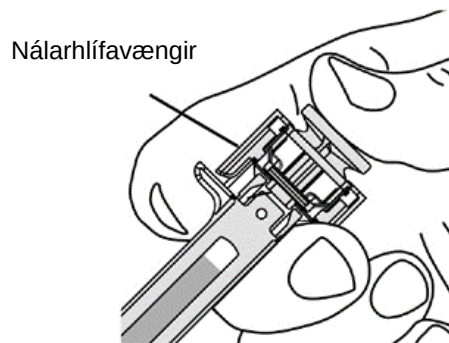
4. **Sprautaðu skammtinum:**

- Haltu áfylltu sprautunni með annarri hendi á milli löngutangar og vísifingurs og staðsettu þumalfingur ofan á stimpilhausnum og notaðu hina höndina til að klípa varlega um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Aldrei má toga í stimpilinn.
- Í einni skjótri hreyfingu skaltu stinga nálinni í gegnum húðina eins djúpt og hún kemst (sjá mynd 4).



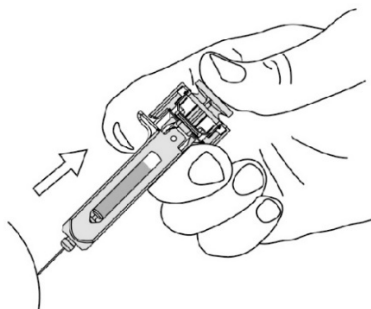
Mynd 4

- Sprautaðu öllu lyfinu inn með því að þrýsta á stimpilinn þar til hann er allur á milli nálarhlífavængjanna (sjá mynd 5).



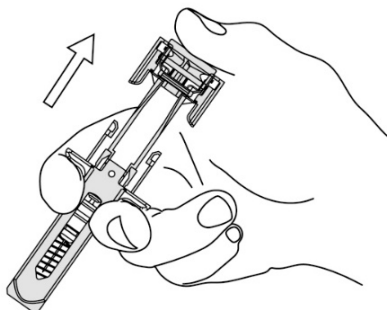
Mynd 5

- Þegar stimplinum er ýtt eins langt og hann kemst á að halda honum áfram niðri með því að þrýsta á stimpilhausinn. Dragið nálina út og sleppið húðinni (sjá mynd 6).



Mynd 6

- Lyftu þumalfingrinum hægt af stimpilhausnum svo að tóma sprautan dragist upp aftur eða þar til nálin hefur verið hulin með nálarhlífinni, eins og sýnt er á mynd 7:



Mynd 7

5. Eftir inndælingu:

- Þrýstu sótthreinsandi þurrku að stungustaðnum í nokkrar sekúndur eftir inndælinguna.
- Smá blæðing eða vökvi getur komið á stungustaðnum. Það er eðlilegt.
- Hægt er að þrýsta bómullarhnoðra eða grisju á stungustaðinn í 10 sek.
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

6. Förgun:

- Notaðar sprautur skal setja í þar til gert ílát, eins og nálabox (sjá mynd 8). Aldrei má endurnota sprautur vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.



Mynd 8