**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

Otulfi 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 IgG1κ einstofna mótefni fyrir interleukin (IL)-12/23 framleitt í frumum úr eggjastokkum kínverskra 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

Otulfi 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 TNFα-hemli.

Crohns sjúkdómur hjá börnum

OTULFI er ætlað til meðferðar á meðalvirkum eða mjög virkum Crohns sjúkdómi hjá börnum sem vega a.m.k. 40 kg sem sýnt hafa ófullnægjandi svörun eða ekki þolað annaðhvort hefðbundna meðferð eða meðferð með líffræðilegum lyfjum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Otulfi innrennslisþykkni, lausn er ætlað til notkunar undir leiðsögn og eftirliti lækna sem hafa reynslu í greiningu og meðferð á Crohns sjúkdómi.
Otulfi innrennslisþykkni, lausn á aðeins að nota sem innleiðsluskammt í bláæð.

Skammtar

Fullorðnir
Crohns sjúkdómur
Otulfi meðferð á að hefja með stökum skammti í bláæð sem byggður er á líkamsþyngd. Innrennslislausnin á að vera samsett úr nokkrum Otulfi 130 mg hettuglösum eins og tilgreint er í töflu 1 (sjá kafla 6.6 fyrir undirbúning).

*Tafla 1 Upphafsskammtur Otulfi í bláæð*

| **Þyngd sjúklings þegar skammturinn er gefinn** | **Ráðlagður skammtur[a]** | **Fjöldi 130 mg Otulfi 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 SmPC fyrir Otulfi stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eða áfylltum lyfjapenna.

*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 vega minnst 40 kg)
OTULFI meðferð á að hefja með stökum skammti í bláæð sem byggður er á líkamsþyngd. Innrennslislausnin á að vera samsett úr nokkrum OTULFI 130 mg hettuglösum eins og tilgreint er í töflu 2 (sjá kafla 6.6 fyrir undirbúning).

*Tafla 2 Upphafsskammtur OTULFI í bláæð*

| Þyngd sjúklings þegar skammturinn er gefinn | Ráðlagður skammtur[a] | Fjöldi 130 mg STELARA OTULFI hettuglasa |
|---|---|---|
| ≥ 40 kg til ≤ 55 kg | 260 mg | 2 |
| > 55 kg til ≤ 85 kg | 390 mg | 3 |
| > 85 kg | 520 mg | 4 |

[a] Um það bil 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 OTULFI stungulyf (hettuglas) og stungulyf 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
Otulfi 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 efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíníska 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 lotunúmur 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 Otulfi (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með Otulfi er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. Otulfi á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en Otulfi er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi.

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 Otulfi (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 öndunarbilun 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 Otulfi 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 Otulfi. Sértækar 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 Otulfi 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 Otulfi meðferð má gefa óvirkjað bóluefni eða bóluefni sem ekki er lifandi.

Langvarandi meðferð með Otulfi 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 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 65 ára og eldri 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
Otulfi inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust. Hins vegar er Otulfi þynnt með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) innrennslislausn. Taka þarf tillit til þess hjá sjúklingum á natríumskertu mataræði (sjá kafla 6.6).

Pólýsorbat 80 (E 433)

Lyfið inniheldur 10,4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 26 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Með hliðsjón af því skal hafa í huga sjúklinga sem eru með þekkt ofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða Otulfi.

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, metformin, 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 sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm eða fyrri útsetning fyrir and-TNFα lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt eða Crohns sjúkdóm.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsókn og fasa 1 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 lífefnalyfjum og 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 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 Otulfi 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 Otulfi, m.t.t. ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af Otulfi 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

Otulfi 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 eða sáraristilbólgu í a.m.k. 6 mánuði (4.577 sjúklingar) eða í a.m.k. 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 (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 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 3 Listi yfir aukaverkanir*

| **Flokkun eftir líffærum** | **Tíðni: Aukaverkanir** |
|---|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegar, nefkoksbólga, skútabólga<br>Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, tannsýkingar, ristill, sýking í neðri hluta öndunarvegar, veirusýking í efri hluta öndunarvegar, sveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum |
| Ónæmiskerfi | Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði)<br>Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur) |
| Geðræn vandamál | Sjaldgæfar: Þunglyndi |
| Taugakerfi | Algengar: Svimi, höfuðverkur<br>Sjaldgæfar: Andlitstaugarlömun |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Algengar: Verkur í munnkoki<br>Sjaldgæfar: Nefstífla<br>Mjög sjaldgæfar: Ofnæmislungnablöðrubólga, eósínófíl lungnabólga<br>Koma örsjaldan fyrir: Trefjunarlungnabólga* |
| Meltingarfæri | Algengar: Niðurgangur, ógleði, uppköst |
| Húð og undirhúð | Algengar: Kláði<br>Sjaldgæfar: Graftarbólusóri, húðflögnun, þrymlabólur<br>Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga, ofnæmisæðabólga<br>Koma örsjaldan fyrir: Bólublöðrusóttarlíki, helluroði í húð |
| Stoðkerfi og bandvefur | Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir<br>Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað<br>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 samanburðarrannsóknum 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 sjúklingaári í eftirfylgni) og á meðal alvarlegra sýkinga sem greint var frá voru lungnabólga, ígerð i endaþarmi, 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 í 15.205 sjúklingár 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], aðlagað 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 endaþarmi 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 innrennslistengd 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, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Otulfi 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 frumur 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 lækkunin 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 klíníska 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 töflu 1, kafla 4.2), fastan 130 mg skammt af ustekinumabi eða lyfleysu í viku 0.

Hjá sjúklingum í UNITI-1 hafði fyrri and-TNFα meðferð brugðist eða þoldist ekki. Hjá u.þ.b. 48% sjúklinga hafði ein fyrri and-TNFα meðferð brugðist og hjá 52% höfðu 2 eða 3 fyrri and-TNFα 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-TNFα 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-TNFα meðferð áður (68,6%) eða höfðu fengið anti-TNFα meðferð áður sem hafði ekki brugðist (31,4%).

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klíníska 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 skömmtun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmtun 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 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-TNFα meðferðarbrestur

** Meðferðarbrestur 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 SmPC fyrir Otulfi stungulyf, lausn í áfylltri sprautu eða áfylltum lyfjapenna).

Klínísk svörun og sjúkdómshlé viðhélst hjá marktækt stærra hlutfalli sjúklinga í ustekinumab hópunum 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*** **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-TNFα | 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 klíníska svörun ustekinumabs við upphaf viðhaldsmeðferðar

‡ Sjúklingar þar sem hefðbundin meðferð hafði brugðist en ekki and-TNFα meðferð

§ Sjúklingar sem fengu bakslag með/þoldu ekki and-TNFα 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. Svörunarbrestur var skilgreindur sem CDAI skor ≥ 220 stig og ≥ 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 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 ≥ 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 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 hefðbundna 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 lækkun á PCDAI-skori um ≥12,5 stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærra en 30.

£ Holsjársvörun er skilgreind sem lækkun á SES-CD skori um ≥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 svörunarbrest (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

Eftir ráðlagðan innleiðsluskammt í bláæð var miðgildi hámarksþéttni ustekinumabs í sermi, sem kom fram 1 klst. eftir innrennsli, 126,1 µg/ml hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm.

Dreifing
Miðgildi dreifingarrúmmáls á lokastigi (Vz) 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 lifrarstarfsemi. 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, albúmínmagni 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 ±20% af dæmigerðu gildi eða viðmiðunar gildi færibreyta í viðkomandi lyfjahvörfum. Því er skammtaaðlögun ekki réttlætanleg fyrir þessar stýribreytur. Samhliðanotkun ónæmistemprandi lyfja hafði ekki marktæk áhrif á dreifingu og brotthvarf 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 lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttninni 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 cýtókróms 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, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum 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 dýrarannsóknum 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 (E 385)
L-histídín
L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat
L-metíónín
Pólýsorbat 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. Otulfi á eingöngu að þynna með natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausn. Otulfi á ekki að gefa samhliða öðrum lyfjum í sömu bláæðalínu.

### 6.3 Geymsluþol

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. Otulfi er fáanlegt í pakkningu með 1 hettuglasi.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í Otulfi 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.

<u>Þynning</u>
Heilbrigðisstarfsmaður á að þynna og undirbúa Otulfi innrennslisþykkni, lausn að viðhafðri smitgát.

1. Reiknið út skammtinn og fjölda Otulfi hettuglasa sem þarf byggt á þyngd sjúklings (sjá kafla 4.2, töflu 1). Hvert 26 ml Otulfi hettuglas inniheldur 130 mg ustekinumab. Notið aðeins

heil Otulfi hettuglös.
2. Dragið upp og fleygið sama magni af natríumklóríð 9 mg/ml (0,9%) lausninni úr 250 ml innrennslispokanum og því magni Otulfi sem á að bæta í pokann. (fleygið 26 ml af natríumklóríði fyrir hvert Otulfi 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 Otulfi 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 míkrómetrar).
7. Hvert hettuglas er einnota og öllum lyfjaleifum skal farga í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/1/24/1863/003

## 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

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu

## 2. INNIHALDSLÝSING

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
Hvert hettuglas inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.
Hjálparefni með þekkta verkun
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverju 0,5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Otulfi 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.

Otulfi 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 interleukin (IL)-12/23 framleitt í frumum úr eggjastokkum kínverskra hamstra með DNA samrunaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
Stungulyf, lausn (stungulyf).

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Stungulyf, lausn (stungulyf).

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus eða örlítið gulbrún.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Skellusóri
Otulfi 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
Otulfi 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 ljósameðferð eða óþol er fyrir þessum meðferðum (sjá kafla 5.1).

Sóraliðagigt
Otulfi, 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 sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (disease-modifying antirheumatic drug [DMARD]) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Crohns sjúkdómur hjá fullorðnum
Otulfi 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 TNFα-hemli.

Crohns sjúkdómur hjá börnum
OTULFI 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

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

Skammtar

Skellusóri
Ráðlagður skammtur af Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi miðað við líkamsþyngd kemur fram hér fyrir neðan (töflur 1 og 2). Otulfi á að gefa á viku 0 og 4 og svo á 12 vikna fresti eftir það.

*Tafla 1 Ráðlagður skammtur af Otulfi við sóra hjá börnum*

| **Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn** | **Ráðlagður skammtur** |
|---|---|
| < 60 kg | 0,75 mg/kg |
| ≥ 60-≤ 100 kg | 45 mg |
| > 100 kg | 90 mg |

Til að reikna inndælingarrúmmálið (ml) fyrir sjúklinga <60 kg, skal nota eftirfarandi formúlu: Líkamsþyngd (kg) x 0,0083 (ml/kg) eða sjá töflu 2. Námunda skal reiknaða rúmmálið að næsta 0,01 ml og gefa lyfið með sprautu með 1 ml kvarða. 45 mg hettuglas er fáanlegt fyrir börn sem þurfa að fá minna en fullan 45 mg skammt.

*Tafla 2 Inndælingarrúmmál Otulfi við sóra hjá börnum <60 kg*

| **Líkamsþyngd þegar skammtur er gefinn (kg)** | **Skammtur (mg)** | **Inndælingarrúmmál (ml)** |
|---|---|---|
| 15 | 11,3 | 0,12 |
| 16 | 12,0 | 0,13 |
| 17 | 12,8 | 0,14 |
| 18 | 13,5 | 0,15 |
| 19 | 14,3 | 0,16 |
| 20 | 15,0 | 0,17 |
| 21 | 15,8 | 0,17 |
| 22 | 16,5 | 0,18 |
| 23 | 17,3 | 0,19 |
| 24 | 18,0 | 0,20 |
| 25 | 18,8 | 0,21 |
| 26 | 19,5 | 0,22 |
| 27 | 20,3 | 0,22 |
| 28 | 21,0 | 0,23 |
| 29 | 21,8 | 0,24 |
| 30 | 22,5 | 0,25 |
| 31 | 23,3 | 0,26 |
| 32 | 24,0 | 0,27 |
| 33 | 24,8 | 0,27 |
| 34 | 25,5 | 0,28 |
| 35 | 26,3 | 0,29 |
| 36 | 27,0 | 0,30 |
| 37 | 27,8 | 0,31 |
| 38 | 28,5 | 0,32 |
| 39 | 29,3 | 0,32 |
| 40 | 30,0 | 0,33 |
| 41 | 30,8 | 0,34 |
| 42 | 31,5 | 0,35 |
| 43 | 32,3 | 0,36 |
| 44 | 33,0 | 0,37 |
| 45 | 33,8 | 0,37 |
| 46 | 34,5 | 0,38 |
| 47 | 35,3 | 0,39 |

| | | |
|---|---|---|
| 48 | 36,0 | 0,40 |
| 49 | 36,8 | 0,41 |
| 50 | 37,5 | 0,42 |
| 51 | 38,3 | 0,42 |
| 52 | 39,0 | 0,43 |
| 53 | 39,8 | 0,44 |
| 54 | 40,5 | 0,45 |
| 55 | 41,3 | 0,46 |
| 56 | 42,0 | 0,46 |
| 57 | 42,8 | 0,47 |
| 58 | 43,5 | 0,48 |
| 59 | 44,3 | 0,49 |

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 Otulfi í bláæð. Fyrir skammtinn sem gefa skal í bláæð, sjá kafla 4.2 í SmPC fyrir Otulfi 130 mg innrennslisþykkni, lausn.

Fyrsta skammtinn af Otulfi 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 Otulfi stendur. Hjá sjúklingum sem svara Otulfi 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 OTULFI í bláæð. Fyrir skammtinn sem gefa skal í bláæð, sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir OTULFI 130 mg innrennslisþykkni.

Fyrsta skammtinn af OTULFI 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 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 skammtaaðlögun.

Halda má áfram að nota ónæmistemprandi lyf, 5-amínósalicýlöt (5-ASA), sýklalyf og/eða barkstera meðan á meðferð með OTULFI stendur. Hjá sjúklingum sem svara OTULFI 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
Otulfi 45 mg hettuglös eða 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 Otulfi ef læknirinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal læknirinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta ávísuðum skammti af Otulfi 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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1. Virkar sýkingar sem hafa klíníska 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 lotunúmur 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 Otulfi (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með Otulfi er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. Otulfi á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu

áður en Otulfi er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi.

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 Otulfi (sjá kafla 4.8).

*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 öndunarbilun 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 Otulfi 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 Otulfi. Sértækar 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 Otulfi 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 Otulfi 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 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 Otulfi 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 Otulfi 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 65 ára og eldri 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.

Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverju 0,5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,04 mg/ml.
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverri 0,5 ml áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.
Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverri 1 ml áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml.
Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Með hliðsjón af því skal hafa í huga sjúklinga sem eru með þekkt ofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða Otulfi.

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, metformin, 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 sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm eða fyrri útsetning fyrir and-TNFα lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt eða Crohns sjúkdóm.

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 lífefnalyfjum og 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 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 Otulfi 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 Otulfi, m.t.t. ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og

ávinnings af Otulfi 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

Otulfi 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 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 eða sáraristilbólgu í a.m.k. 6 mánuði (4.577 sjúklingar) eða í a.m.k. 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 (≥ 1/10), algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100), mjög sjaldgæfar (≥ 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 3 Listi yfir aukaverkanir*

| **Flokkun eftir líffærum** | **Tíðni: Aukaverkanir** |
|---|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegar, nefkoksbólga, skútabólga<br>Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, tannsýkingar, ristill, sýking í neðri hluta öndunarvegar, veirusýking í efri hluta öndunarvegar, sveppasýking á ytri kynfærum og í leggöngum |
| Ónæmiskerfi | Sjaldgæfar: Ofnæmisviðbrögð (þar á meðal útbrot, ofsakláði)<br>Mjög sjaldgæfar: Alvarleg ofnæmisviðbrögð (þar á meðal bráðaofnæmi, ofsabjúgur) |
| Geðræn vandamál | Sjaldgæfar: Þunglyndi |
| Taugakerfi | Algengar: Svimi, höfuðverkur<br>Sjaldgæfar: Andlitstaugarlömun |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Algengar: Verkur í munnkoki<br>Sjaldgæfar: Nefstífla<br>Mjög sjaldgæfar: Ofnæmislungnablöðrubólga, eósínófíl lungnabólga<br>Koma örsjaldan fyrir: Trefjunarlungnabólga* |
| Meltingarfæri | Algengar: Niðurgangur, ógleði, uppköst |
| Húð og undirhúð | Algengar: Kláði<br>Sjaldgæfar: Graftarbólusóri, húðflögnun, þrymlabólur<br>Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga, ofnæmisæðabólga |

| | |
|---|---|
| | Koma örsjaldan fyrir: Bólublöðrusóttarlíki, helluroði í húð |
| Stoðkerfi og bandvefur | Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir<br>Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað<br>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 samanburðarrannsóknum 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 sýkinga 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 endaþarmi, 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 í 15.205 sjúklingár 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], aðlagað 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 endaþarmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,46 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá súklingum 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. Almennt 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. 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, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Otulfi 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 frumur 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 lækkunin 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

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 grunngildi) 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 meðferðarhópana 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 4 og 5).

*Tafla 4 Samantekt á klínískri svörun í sórarannsókn 1 (PHOENIX 1) og sórarannsókn 2 (PHOENIX 2)*

| | Vika 12<br>2 skammtar (vika 0 og vika 4) | | | Vika 28<br>3 skammtar<br>(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 einkenni 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 einkenni 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 (Pysician Global Assessment)

*Tafla 5 Samantekt á klínískri svörun í viku 12 í sórarannsókn 3 (ACCEPT)*

| | **Sórarannsókn 3** | | |
|---|---|---|---|
| | Etanercept<br>24 skammtar<br>(50 mg tvisvar í viku) | Ustekinumab<br>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 einkenni 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 ≥ 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 nöglum (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 samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 5 bólgnir liðir og ≥ 5 aumir liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum rannsóknum höfðu greinst með sóraliðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund sóraliðagigtar voru teknir inn í rannsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggikt 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 rannsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (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 rannsókn 1 á sóraliðagigt (PSUMMIT I) og rannsókn 2 á sóraliðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í rannsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF)α lyfi. Í rannsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklingannna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNFα lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNFα 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 6 hér fyrir neðan.

*Tafla 6 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] |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA[d]* | 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%) |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA[d]* | 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%) |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA[d]* | 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 hópunum 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-TNFα 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 fingurbólgur við grunnlínu í rannsókn 1 á sóraliðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgur í hópunum 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 fingurbólgur 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 grunngildi 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 rannsóknum 1 og 2 á sóraliðagigt. Ustekinumab dró tölfræðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunngildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal ± SD skor var 0,97 ± 3,85 í lyfleysuhópnum samanborið við 0,40 ± 2,11 í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og 0,39 ± 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 ≥ 0,3 breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópunum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunngildi 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 hópunum 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 hópunum 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 hópunum sem fengu ustekinumab, samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar með tilliti til FACIT stiga hélst út viku 52.

<u>Börn</u>
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 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 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. Aukaendapunktar voru m.a. PASI 75, PASI 90, breyting frá grunngildi á mælikvarða á lífsgæði hjá börnum með húðsjúkdóma (Children’s Dermatology Life Quality Index (CDLQI)), breyting frá grunngildi 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 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) 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 7).

*Tafla 7 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 grunngildi 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 lyfleysuhópinn 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 oftar 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. Aukaendapunktar 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 8).

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 8).

*Tafla 8 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 klíníska 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 SmPC fyrir Otulfi 130 mg innrennslisþykkni, lausn), fastan 130 mg skammt af ustekinumabi eða lyfleysu í viku 0.

Hjá sjúklingum í UNITI-1 hafði fyrri and-TNFα meðferð brugðist eða þoldist ekki. Hjá u.þ.b. 48% sjúklinga hafði ein fyrri and-TNFα meðferð brugðist og hjá 52% höfðu 2 eða 3 fyrri and-TNFα 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-TNFα 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-TNFα meðferð áður (68,6%) eða höfðu fengið anti-TNFα meðferð áður sem hafði ekki brugðist (31,4%).

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klíníska svörun og sjúkdómshlé í ustekinumab hópnum miðað við lyfleysu (tafla 9). 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 skömmtun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmtun ráðlögð sem innleiðsluskammtur í bláæð.

*Tafla 9: 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 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-TNFα meðferðarbrestur
** Meðferðarbrestur 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 hópunum miðað við í lyfleysu hópnum í viku 44 (sjá töflu 10).

*Tafla 10: Viðhald klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í IM-UNITI (viku 44; 52 vikum 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-TNFα | 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 klíníska svörun ustekinumabs við upphaf viðhaldsmeðferðar

‡ Sjúklingar þar sem hefðbundin meðferð hafði brugðist en ekki and-TNFα meðferð

§ Sjúklingar sem fengu bakslag með/þoldu ekki and-TNFα 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 ≥ 220 stig og ≥ 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 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 ≥ 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 hefðbundna 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 13 eru sýndar greiningar á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44.

*Tafla 11: Samantekt á aukaendapunktum fram til loka viðhaldsmeðferðar í viku 44*

| | **90 mg** | **90 mg** | **Heildarfjöldi** |
|---|---|---|---|

| | ustekinumab á 8 vikna fresti N = 23 | ustekinumab á 12 vikna fresti N = 25 | 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 lækkun á PCDAI-skori um ≥12,5 stig miðað við upphafsgildi og heildar PCDAI-skor ekki hærra en 30.

£ Holsjársvörun er skilgreind sem lækkun á SES-CD skori um ≥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 svörunarbrest (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

Frásog
Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttni 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 (Vz) 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 og 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 lágmarksþéttni 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 lágmarksþéttni 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. Lágmarksþéttni ustekinumabs við jafnvægi eftir 90 mg ustekinumabs á 8 vikna fresti tengist hærri tíðni klínísks sjúkdómshlés samanborið við lágmarksþéttni 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% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni 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 lággildisþéttni ustekinumabs og aukningu í verkun í kjölfarið.

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

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

Hjá sjúklingum með Crohns sjúkdóm var breytileiki í úthreinsun ustekinumabs tengdur líkamsþyngd,

albúmínmagni 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 ± 20% af dæmigerðu gildi eða viðmiðunar gildi færibreyta 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.

Aðgengi ustekinumabs var sambærilegt eftir lyfjagjöf með sprautu og áfylltum lyfjapenna.

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 ensímum
Áhrif IL-12 eða IL-23 á stjórnun á CYP450 ensímum 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 þéttninni 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 cýtókróms 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, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum 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 dýrarannsóknum 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
Pólýsorbat 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

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
3 ár

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
3 ár

Otulfi 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 hettuglasið eða áfylltu sprautuna 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

<u>Otulfi 45 mg stungulyf, lausn</u>
0,5 ml lausn í 3 ml glerhettuglasi af gerð I lokuðu með húðuðum klóróbútýlgúmmítappa.

<u>Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu</u>
0,5 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli (29G Thin-Wall, ½ inch needle), nálarhettu sem inniheldur ekki latex og stimpiltappa úr brómóbútýlgúmmíi. Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja.

<u>Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu</u>
1 ml lausn í 1 ml sprautu úr gleri af gerð I með áfastri nál úr ryðfríu stáli (29G Thin-Wall, ½ inch needle), nálarhettu sem inniheldur ekki latex og stimpiltappa úr brómóbútýlgúmmíi. Sprautan er með nálarhlíf sem þarf að virkja.

Otulfi er fáanlegt í pakkningu með 1 hettuglasi eða pakkningu með 1 áfylltri sprautu.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í Otulfi hettuglasinu eða áfylltu sprautunni. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósbrúngul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgengt í próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun á að láta Otulfi ná stofuhita (í u.þ.b. 30 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

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

Mælt með notkun 1 ml sprautu með 27 gauge, ½ tommu (13 mm) nál þegar stakskammta hettuglasið er notað.

# 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

# 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
EU/1/24/1863/004

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/24/1863/001

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
EU/1/24/1863/002

# 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

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

## 2. INNIHALDSLÝSING

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml.
Hjálparefni með þekkta verkun
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml.

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltri sprautu
Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml.
Hjálparefni með þekkta verkun
Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverjum áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml.

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

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Stungulyf, lausn (stungulyf).

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
Stungulyf, lausn (stungulyf).

Lausnin er tær og litlaus eða örlítið gulbrún.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Skellusóri
Otulfi 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 útfjólublár geislar A) (sjá kafla 5.1).

Sóraliðagigt
Otulfi, 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 sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (disease-modifying antirheumatic drug [DMARD]) hefur reynst ófullnægjandi (sjá kafla 5.1).

Crohns sjúkdómur
Otulfi 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 TNFα-hemli.

## 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

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

Skammtar

Skellusóri
Ráðlagður skammtur af Otulfi 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 Otulfi 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. Áfyllti lyfjapenninn hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum og ekki er mælt með notkun hans fyrir börn. Sjá kafla 4.2 í SmPC fyrir áfylltu sprautuna, fyrir upplýsingar um skammta og lyfjagjöf hjá börnum 6 ára og eldri með sóra.

Crohns sjúkdómur
Samkvæmt meðferðaráætlun á að gefa fyrsta skammtinn af Otulfi í bláæð. Fyrir skammtinn sem gefa skal í bláæð, sjá kafla 4.2 í SmPC fyrir Otulfi 130 mg innrennslisþykkni, lausn.

Fyrsta skammtinn af Otulfi 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 Otulfi stendur. Hjá sjúklingum sem svara Otulfi 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*

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. Áfyllti lyfjapenninn hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum og ekki er mælt með notkun hans fyrir börn. Sjá kafla 4.2 í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir innrennslisþykkni, lausn og áfyllta sprautu, fyrir upplýsingar um skammta og aðferð við lyfjagjöf hjá börnum með Crohns sjúkdóm sem vega a.m.k. 40 kg.

Lyfjagjöf
Otulfi 45 mg og 90 mg í áfylltum lyfjapennum er eingöngu til inndælingar undir húð. Ef hægt er skal forðast að velja stungustaði á húð þar sem einkenni um sóra eru til staðar.

Eftir viðeigandi þjálfun í inndælingu undir húð geta sjúklingar eða umönnunaraðilar þeirra gefið inndælingu með Otulfi ef læknirinn telur að það sé viðeigandi. Engu að síður skal læknirinn tryggja viðeigandi eftirfylgni með sjúklingunum. Sjúklingum eða umönnunaraðilum þeirra skal kennt að sprauta ávísuðum skammti af Otulfi 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 hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Virkar sýkingar sem hafa klíníska 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 Otulfi (sjá kafla 4.3).

Áður en meðferð með Otulfi er hafin skal athuga hvort sjúklingur sé sýktur af berklum. Otulfi á ekki gefa sjúklingum með virka berklasýkingu (sjá kafla 4.3). Hefja skal meðferð á óvirkri berklasýkingu áður en Otulfi er gefið. Berklameðferð skal einnig íhuguð áður en meðferð með Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi.

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 Otulfi (sjá kafla 4.8).

*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 öndunarbilun 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 Otulfi 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 Otulfi. Sértækar 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 Otulfi 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 viðkomandi 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 Otulfi 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 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 Otulfi 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 Otulfi 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 65 ára og eldri 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.

Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 0,5 ml áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml.
Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 1 ml áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml.
Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Með hliðsjón af því skal hafa í huga sjúklinga sem eru með þekkt ofnæmi.

## 4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Lifandi bóluefni skulu ekki gefin samhliða Otulfi.

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, metformin, 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 sóraliðagigt, Crohns sjúkdóm eða fyrri útsetning fyrir and-TNFα lyfjum hafði ekki áhrif á lyfjahvörf ustekinumabs hjá sjúklingum með sóraliðagigt eða Crohns sjúkdóm.

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 lífefnalyfjum og 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 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 Otulfi 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 Otulfi, m.t.t. ávinnings af brjóstagjöf fyrir barnið og ávinnings af Otulfi 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

Otulfi 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 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 eða sáraristilbólgu í a.m.k. 6 mánuði (4.577 sjúklingar) eða í a.m.k. 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 1 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 (≥1/10), algengar (≥1/100 til <1/10), sjaldgæfar (≥1/1.000 til <1/100), mjög sjaldgæfar (≥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 1 Listi yfir aukaverkanir*

| **Flokkun eftir líffærum** | **Tíðni: Aukaverkanir** |
|---|---|
| Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra | Algengar: Sýking í efri hluta öndunarvegar, nefkoksbólga, skútabólga<br>Sjaldgæfar: Húðbeðsbólga, tannsýkingar, ristill, sýking í neðri hluta öndunarvegar, veirusýking í efri hluta öndunarvegar, 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<br>Sjaldgæfar: Andlitstaugarlömun |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Algengar: Verkur í munnkoki<br>Sjaldgæfar: Nefstífla<br>Mjög sjaldgæfar: Ofnæmislungnablöðrubólga, eósínófíl lungnabólga<br>Koma örsjaldan fyrir: Trefjunarlungnabólga* |
| Meltingarfæri | Algengar: Niðurgangur, ógleði, uppköst |
| Húð og undirhúð | Algengar: Kláði<br>Sjaldgæfar: Graftarbólusóri, húðflögnun, þrymlabólur<br>Mjög sjaldgæfar: Skinnflagningsbólga, ofnæmisæðabólga<br>Koma örsjaldan fyrir: Bólublöðrusóttarlíki, helluroði í húð |
| Stoðkerfi og bandvefur | Algengar: Bakverkur, vöðvaþrautir, liðverkir<br>Koma örsjaldan fyrir: Heilkenni sem líkist rauðum úlfum |
| Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað | Algengar: Þreyta, roði á stungustað, verkur á stungustað<br>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 samanburðarrannsóknum 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 sýkinga 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 endaþarmi, 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 í 15.205 sjúklingár 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], aðlagað 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 endaþarmi og brjóstakrabbamein. Tíðni húðkrabbameina sem ekki eru sortuæxli var 0,46 á 100 sjúklingaár í eftirfylgni hjá súklingum 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).

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, interleukin hemlar, ATC flokkur: L04AC05.

Otulfi 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 frumur 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 lækkunin 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

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 grunngildi) 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 meðferðarhópana 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 2 og 3).

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

| | Vika 12<br>2 skammtar (vika 0 og vika 4) | | | Vika 28<br>3 skammtar<br>(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 einkenni 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 einkenni 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 (Pysician Global Assessment)

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

| | **Sórarannsókn 3** | | |
|---|---|---|---|
| | Etanercept<br>24 skammtar<br>(50 mg tvisvar í viku) | Ustekinumab<br>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 einkenni 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 ≥ 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 nöglum (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.

<u>Sóraliðagigt (fullorðnir)</u>
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 samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með virka sóraliðagigt (≥ 5 bólgnir liðir og ≥ 5 aumir liðir) þrátt fyrir meðferð með bólgueyðandi verkjalyfi (NSAID) eða sjúkdómstemprandi gigtarlyfi (DMARD). Að minnsta kosti 6 mánuðir voru síðan sjúklingarnir í þessum rannsóknum höfðu greinst með sóraliðagigt. Sjúklingar með sérhverja undirtegund sóraliðagigtar voru teknir inn í rannsóknirnar, þ.m.t. fjölliðabólga án vísbendinga um gigtarhnúta (39%), hryggikt 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 rannsóknunum voru með festumein (enthesitis) og fingurbólgur (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 rannsókn 1 á sóraliðagigt (PSUMMIT I) og rannsókn 2 á sóraliðagigt (PSUMMIT II) höfðu 80% og 86% sjúklinganna, talið í sömu röð, áður fengið meðferð með sjúkdómstemprandi gigtarlyfjum. Í rannsókn 1 máttu sjúklingarnir ekki hafa fengið fyrri meðferð með and-TNF α (anti-tumour necrosis factor (TNF)α lyfi. Í rannsókn 2 hafði meirihluti (58%, n = 180) sjúklingannna fengið áður meðferð með a.m.k. einu and-TNFα lyfi, af þeim höfðu yfir 70% hætt á and-TNFα 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 4 hér fyrir neðan.

*Tafla 4* *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] |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA*[d] | 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%) |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA*[d] | 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%) |
| *Fjöldi sjúklinga með ≥ 3% BSA*[d] | 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 hópunum 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-TNFα 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 fingurbólgur við grunnlínu í rannsókn 1 á sóraliðagigt varð marktæk breyting til batnaðar samkvæmt skori á mælikvarða á festumein og fingurbólgur í hópunum 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 fingurbólgur 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 grunngildi 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 rannsóknum 1 og 2 á sóraliðagigt. Ustekinumab dró tölfræðilega marktækt úr framvindu vefrænna skemmda samanborið við lyfleysu mælt sem breyting frá grunngildi að viku 24 á breyttu heildarskori vdH-S (meðaltal ± SD skor var 0,97 ± 3,85 í lyfleysuhópnum samanborið við 0,40 ± 2,11 í ustekinumab hópnum sem fékk 45 mg ($p < 0,05$) og 0,39 ± 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 ≥ 0,3 breytingu til batnaðar frá grunnlínu samkvæmt HAQ-DI skori var einnig marktækt stærra í hópunum sem fengu ustekinumab samanborið við lyfleysu. Breyting til batnaðar á HAQ-DI skori frá grunngildi 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 hópunum 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 hópunum 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 hópunum 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). Áfyllti lyfjapenninn hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum og ekki er mælt með notkun hans.

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 klíníska 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 SmPC fyrir Otulfi 130 mg innrennslisþykkni, lausn), fastan 130 mg skammt af ustekinumabi eða lyfleysu í viku 0.

Hjá sjúklingum í UNITI-1 hafði fyrri and-TNFα meðferð brugðist eða þoldist ekki. Hjá u.þ.b. 48% sjúklinga hafði ein fyrri and-TNFα meðferð brugðist og hjá 52% höfðu 2 eða 3 fyrri and-TNFα 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-TNFα 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-TNFα meðferð áður (68,6%) eða höfðu fengið anti-TNFα meðferð áður sem hafði ekki brugðist (31,4%).

Í bæði UNITI-1 og UNITI-2 sýndi marktækt stærra hlutfall sjúklinga klíníska svörun og sjúkdómshlé í ustekinumab hópnum miðað við lyfleysu (tafla 5). 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 skömmtun miðað við hópinn sem fékk 130 mg skammt og því er þrepaskipt skömmtun ráðlögð sem innleiðsluskammtur í bláæð.

*Tafla 5: 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 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-TNFα meðferðarbrestur
** Meðferðarbrestur 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 hópunum miðað við í lyfleysu hópnum í viku 44 (sjá töflu 6).

*Tafla 6: Viðhald klínískrar svörunar og sjúkdómshlés í IM-UNITI (viku 44; 52 vikum 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-TNFα | 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 klíníska svörun ustekinumabs við upphaf viðhaldsmeðferðar

‡ Sjúklingar þar sem hefðbundin meðferð hafði brugðist en ekki and-TNFα meðferð

§ Sjúklingar sem fengu bakslag með/þoldu ekki and-TNFα 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 ≥ 220 stig og ≥ 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 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 ≥ 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 einum eða fleiri undirhópum barna við Crohns sjúkdómi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum). Áfyllti lyfjapenninn hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum og ekki er mælt með notkun hans fyrir börn.

## 5.2 Lyfjahvörf

Frásog
Miðgildi tímans sem það tók að ná hámarksþéttni 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 (Vz) 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 og 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 lágmarksþéttni 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 lágmarksþéttni 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. Lágmarksþéttni ustekinumabs við jafnvægi eftir 90 mg ustekinumabs á 8 vikna fresti tengist hærri tíðni klínísks sjúkdómshlés samanborið við lágmarksþéttni 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% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi V/F hjá sjúklingum sem vógu > 100 kg var um það bil 37% hærra en hjá sjúklingum sem vógu ≤ 100 kg. Miðgildi lágmarksþéttni 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 lággildisþéttni ustekinumabs og aukningu í verkun í kjölfarið.

Sérstakir sjúklingahópar
Engar lyfjahvarfafræðilegar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með skerta nýrnastarfsemi eða skerta lifrarstarfsemi. 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, albúmínmagni 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 ± 20% af dæmigerðu gildi eða viðmiðunar gildi færibreyta 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.

Aðgengi ustekinumabs var sambærilegt eftir lyfjagjöf með sprautu og áfylltum lyfjapenna.

Áfyllti lyfjapenninn hefur ekki verið rannsakaður hjá börnum og ekki er mælt með notkun hans fyrir börn.

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 lifrarfrumur úr mönnum, sem sýndi fram á að IL-12 og/eða IL-23 í þéttninni 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 cýtókróms 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, eiturverkunum eftir endurtekna skammta og eiturverkunum 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 dýrarannsóknum 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
Pólýsorbat 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

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
2 ár

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
2 ár

Staka áfyllta lyfjapenna má geyma við stofuhita allt að 30°C í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar að hámarki, í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitinn sem er á ytri öskjunni þegar áfyllti lyfjapenninn var fyrst tekinn úr kæli. Hvenær sem er innan þessa tímabils má í eitt skipti setja lyfið aftur í kæli og geyma þar til kemur að fyrningardagsetningunni. Fargið lyfjapennanum ef hann er ekki notaður eftir tímabil sem er að hámarki 30 dagar 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 lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Ef þörf krefur má geyma staka áfyllta lyfjapenna við stofuhita allt að 30°C (sjá kafla 6.3).

## 6.5 Gerð íláts og innihald

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
0,5 ml lausn í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri af gerð I með áfastri 29G þunnveggja ½ tommu nál úr ryðfríu stáli, latexfrí nálarhetta og stimpiltappi úr brómóbútýlgúmmíi, samansett sem áfylltur lyfjapenni.

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
1 ml lausn í 1 ml áfylltri sprautu úr gleri af gerð I með áfastri 29G þunnveggja ½ tommu nál úr ryðfríu stáli, latexfrí nálarhetta og stimpiltappi úr brómóbútýlgúmmíi, samansett sem áfylltur lyfjapenni.

Otulfi er fáanlegt í pakkningu með 1 áfylltum lyfjapenna.

## 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Ekki skal hrista lausnina í Otulfi áfyllta lyfjapennanum. Lausnina skal skoða sjónrænt með tilliti til agna eða mislitunar fyrir gjöf undir húð. Lausnin er tær eða örlítið ógegnsæ, litlaus eða ljósbrúngul og getur innihaldið nokkrar litlar glærar eða hvítar próteinagnir. Þetta útlit er ekki óalgengt í próteinlausnum. Ekki skal nota lyfið ef lausnin er mislituð eða skýjuð, eða ef framandi agnir eru til staðar. Fyrir notkun á að láta Otulfi ná stofuhita (í u.þ.b. 45 mínútur). Nákvæmar leiðbeiningar um notkun er að finna í fylgiseðlinum.

Otulfi inniheldur ekki rotvarnarefni og þess vegna á ekki að nota lyf sem verður eftir í áfyllta lyfjapennanum. Otulfi fæst í sæfðum, einnota áfylltum lyfjapenna. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

# 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
EU/1/24/1863/005

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
EU/1/24/1863/006

## 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

**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

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

## 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

Otulfi 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-metíónín, pólýsorbat 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 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

## 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/24/1863/003

## 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)

Otulfi 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 FYRIR HETTUGLAS (45 mg)**

## 1. HEITI LYFS

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn
ustekinumab

## 2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 45 mg ustekinumab í 0,5 ml.

## 3. HJÁLPAREFNI

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

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn
45 mg/0,5 ml
1 hettuglas

## 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

## 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/24/1863/004

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otulfi 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 HETTUGLASS (45 mg)**

## 1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Otulfi 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. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (45 mg)**

## 1. HEITI LYFS

Otulfi 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, pólýsorbat 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 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/24/1863/001

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otulfi 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)

Otulfi 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. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ ÁFYLLTRI SPRAUTU (90 mg)**

## 1. HEITI LYFS

Otulfi 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, pólýsorbat 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/24/1863/002

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otulfi 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)

Otulfi 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. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (45 mg)**

## 1. HEITI LYFS

Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
ustekinumab

## 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg ustekinumab í 0,5 ml.

## 3. HJÁLPAREFNI

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

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
45 mg/0,5 ml
1 áfylltur lyfjapenni

## 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
Dagsetning þegar tekinn úr kæli:_____

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið áfyllta lyfjapennann 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/24/1863/005

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otulfi 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 ÁFYLLTUR LYFJAPENNI (45 mg)**

## 1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Otulfi 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. ANNAÐ

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**ASKJA MEÐ ÁFYLLTUM LYFJAPENNA (90 mg)**

## 1. HEITI LYFS

Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
ustekinumab

## 2. VIRK(T) EFNI

Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 90 mg ustekinumab í 1 ml.

## 3. HJÁLPAREFNI

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

## 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna
90 mg/1 ml
1 áfylltur lyfjapenni

## 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
Dagsetning þegar tekinn úr kæli:_____

## 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli. Má ekki frjósa.
Geymið áfyllta lyfjapennann 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

Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

## 12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/24/1863/006

## 13. LOTUNÚMER

Lot

## 14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

## 15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

## 16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Otulfi 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 ÁFYLLTUR LYFJAPENNI (90 mg)**

## 1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Otulfi 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. ANNAÐ

# B. FYLGISEÐILL

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

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


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt fyrir meðferðina. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fáir sýkingar.

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

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 Otulfi fyrir börn með Crohns sjúkdóm sem vega minna en 40 kg þar sem það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

**Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi 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 Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

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

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)**
Lyfið inniheldur 10,4 mg af pólýsorbati 80 í hverju 26 ml hettuglasi sem jafngildir 0,4 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig Otulfi verður gefið

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

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

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi 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 Otulfi 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 to ≤ 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 OTULFI með inndælingu undir húð 8 vikum síðar og þar eftir á 12 vikna fresti.

**Hvernig Otulfi er gefið**
- Fyrsti skammtur Otulfi við meðferð á Crohns sjúkdómi er gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð).

Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar varðandi gjöf Otulfi.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Ef þú gleymir skammti eða missir af tíma hjá lækninum til að fá skammt skaltu hafa samband við lækninn til þess að fá nýjan tíma.

**Ef hætt er að nota Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 Otulfi gefinn með dreypi í bláæð (innrennsli 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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum 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):
- Tannsýkingar
- 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)
- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- Otulfi 130 mg innrennslisþykkni, lausn er gefið á sjúkrahúsi eða á læknastofu 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 Otulfi hettuglösin. 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 Otulfi 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.

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

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

**Otulfi inniheldur**
- Virka innihaldsefnið er ustekinumab. Hvert hettuglas inniheldur 130 mg af ustekinumabi í 26 ml.
- Önnur innihaldsefni eru EDTA dínatríum díhýdrat (E 385), L-histidín, L-histidín mónóhýdróklóríð mónóhýdrat, L-metíónín, pólýsorbat 80 (E 433), súkrósi og vatn fyrir stungulyf.

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi 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**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**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 lotunúmur lyfsins sem gefið er á greinilegan hátt.

Leiðbeiningar um þynningu:

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

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

**Otulfi 45 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. Ef þú ert foreldri eða umönnunaraðili sem munt gefa barni Otulfi 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 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 Otulfi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Otulfi
3. Hvernig nota á Otulfi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Otulfi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi 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. Otulfi dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Otulfi 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.

Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 ert á annarri meðferð við sóra og/eða sóraliðagigt** – eins og öðrum ónæmisbælandi lyfjum eða ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.

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

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

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 Otulfi. 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 Otulfi fyrir börn yngri en 6 ára með sóra eða 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 Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi á meðgöngu.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)**

Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverju 0,5 ml hettuglasi sem jafngildir 0,04 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig nota á Otulfi

Otulfi er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Otulfi 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 lækninum. Talaðu við lækninn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi þú þarft að nota og í hve langan tíma.

**Fullorðnir 18 ára og eldri**
**Sóri og sóraliðagigt**
- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Otulfi. 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 ráðlagður skammtur 0,75 mg af Otulfi á hvert kg líkamsþyngdar
- Ef þú vegur 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Otulfi.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Otulfi.
- 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð í handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

**Hvernig Otulfi er gefið**
- Otulfi er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Otulfi.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækninn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Otulfi. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Otulfi.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Otulfi inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá lækninum 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 Otulfi. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Hafðu samband við lækninn 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 Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum 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):
- Tannsýkingar
- 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)**
- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- 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 Otulfi hettuglösin. 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 Otulfi 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.

Otulfi er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í hettuglasinu og 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

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

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi stungulyf er tær, litlaus eða örlítið gulbrún lausn. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 3 ml glerhettuglasi. Hvert hettuglas inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

**Markaðsleyfishafi**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**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 Otulfi. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Otulfi. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig.

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

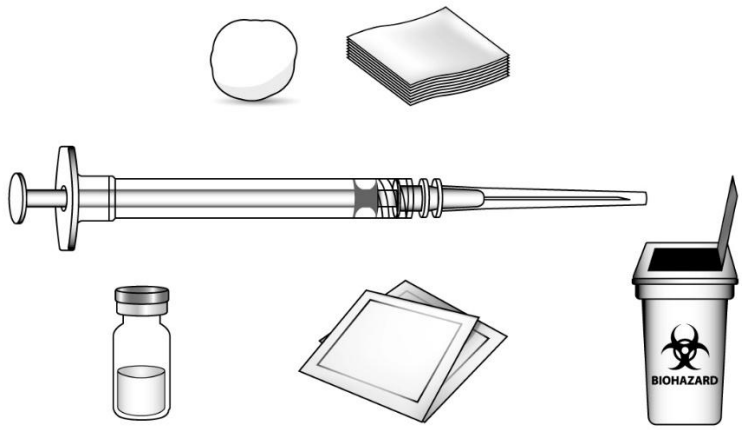
**1. Athugaðu fjölda hettuglasa og undirbúðu lyfjagjöf:**
Taktu hettuglasið (hettuglösin) úr kæli. Láttu hettuglasið standa í u.þ.b. hálfa klukkustund. Með því nær vökvinn þægilegu hitastigi fyrir inndælingu (stofuhita).

Skoðaðu hettuglasið (hettuglösin) til að ganga úr skugga um að:

- fjöldi og styrkleiki hettuglasa sé réttur
  - Ef skammturinn er 45 mg eða minna notar þú eitt 45 mg hettuglas af Otulfi
  - Ef skammturinn er 90 mg notar þú tvö 45 mg hettuglös af Otulfi og þarft þá að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi staði fyrir inndælingarnar (t.d. aðra inndælinguna í hægra læri og hina inndælinguna í vinstra lærið) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri. Notaðu nýja nál og sprautu fyrir hverja inndælingu.
- um rétt lyf sé að ræða
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu
- hettuglasið sé óskemmt og innsigli órofið
- lausnin í hettuglasinu sé tær og litlaus eða örlítið gulbrún
- lausnin sé ekki mislit eða skýjuð og í henni séu ekki framandi agnir
- lausnin sé ekki frosin.

Börn með sóra sem vega minna en 60 kg þurfa skammt sem er minni en 45 mg. Gakktu úr skugga um að þú vitir rétt magn (rúmmál) sem á að taka úr hettuglasinu og hvers konar sprautu á að nota fyrir skammtinn. Ef þú veist ekki magnið eða hvers konar sprautu á að nota skaltu hafa samband við heilbrigðisstarfsmann fyrir frekari upplýsingar.

Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sprautu, nál, sótthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálabox (sjá mynd 1).

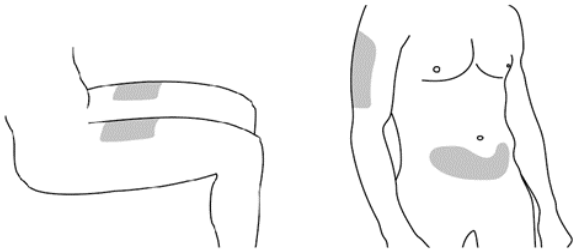



Mynd 1

**2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:**
Veldu stungustað (sjá mynd 2)

- Otulfi 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

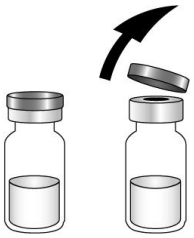


*Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir.

Mynd 2

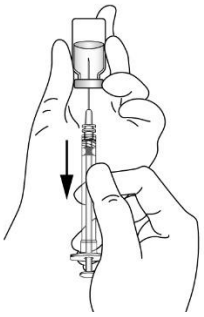
Undirbúðu stungustaðinn
- Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni
- Strjúktu yfir húðina með sótthreinsandi þurrku á þeim stað sem þú ætlar að stinga
- Ekki snerta þetta svæði aftur áður en inndælingin fer fram

**3. Undirbúðu skammtinn:**
- Taktu lokið af hettuglasinu (sjá mynd 3)



Mynd 3

- Ekki fjarlægja tappann
- Hreinsaðu tappann með sótthreinsandi þurrku
- Settu hettuglasið á slétt yfirborð
- Taktu upp sprautuna og fjarlægðu nálarhlífina
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt
- Þrýstu nálinni í gegnum gúmmítappann
- Snúðu hettuglasinu og sprautunni á hvolf
- Togaðu í sprautustimpilinn til að draga það magn af vökvanum upp í sprautuna sem læknirinn hefur sagt til um
- Mikilvægt er að nálaroddurinn sé allan tímann ofan í vökvanum. Það kemur í veg fyrir að loftbólur myndist í sprautunni (sjá mynd 4)



Mynd 4

- Fjarlægðu nálina úr hettuglasinu
- Haltu sprautunni þannig að nálin snúi upp til að sjá hvort einhverjar loftbólur séu í henni
- Séu loftbólur til staðar skaltu slá létt á hlið sprautunnar þar til loftbólurnar fara efst upp í sprautuna (sjá mynd 5)

Mynd 5

- Ýttu þá á sprautustimpilinn þar til allt loftið (en ekkert af vökvanum) hefur verið fjarlægt
- Ekki leggja sprautuna niður eða láta nálina snerta neitt.

**4. Sprautaðu skammtinum:**

- Taktu varlega utan um hreinsaða húðina með þumli og vísifingri. Ekki kreista hana.
- Þrýstu nálinni inn í húðina
- Ýttu á sprautustimpilinn með þumalfingri eins langt og hann kemst, til þess að sprauta inn öllum vökvanum. Ýttu honum hægt og jafnt á meðan þú heldur takinu á húðinni.
- Þegar stimpillinn er kominn alla leið, dragðu þá nálina út og slepptu takinu á húðinni.

**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 sekúndur
- Ekki nudda húðina á stungustaðnum. Ef þarf má setja plástur á stungustaðinn.

**6. Förgun:**

- Notaðar sprautur og nálar skal setja í þar til gert ílát, eins og nálabox. Aldrei má endurnota nálar og sprautur vegna heilsu þinnar og öryggis þíns og annarra. Farga skal ílátinu samkvæmt reglum á hverjum stað.
- Tómum hettuglösum, sótthreinsandi þurrkum og öðrum áhöldum má fleygja með heimilissorpi.

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

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


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi 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. Otulfi dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Otulfi 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.

Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 Otulfi 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 ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara

meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fáir sýkingar.

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

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 Otulfi 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 Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi á meðgöngu.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)**
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverri 0,5 ml áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig nota á Otulfi

Otulfi er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Otulfi 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 lækninum. Talaðu við lækninn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi þú þarft að nota og í hve langan tíma.

**Fullorðnir 18 ára og eldri**
**Sóri og sóraliðagigt**
- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Otulfi. 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Otulfi.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Otulfi.
- 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð í handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

**Hvernig Otulfi er gefið**
- Otulfi er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Otulfi.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækninn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Otulfi. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Otulfi. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því

að Otulfi sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Otulfi inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá lækninum 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 Otulfi. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Hafðu samband við lækninn 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 Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum 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):
- Tannsýkingar
- 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)
- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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.

Otulfi 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

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

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi stungulyf er tær, 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**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

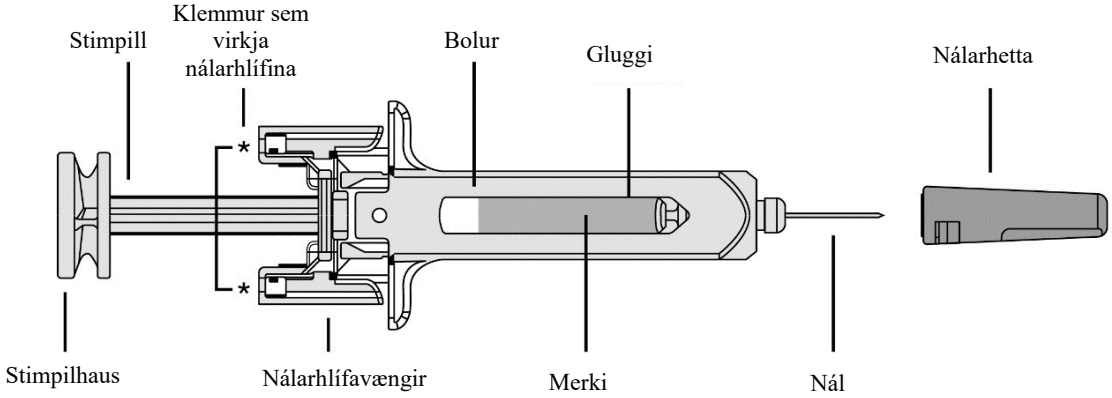
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu/.

**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 Otulfi. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Otulfi. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Otulfi sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.

- Ekki blanda Otulfi saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Otulfi 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.

Skoðaðu 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 Otulfi.
  - Ef skammturinn er 90 mg notar þú tvær 45 mg áfylltar sprautur af Otulfi og þarft þá að gefa þér tvær inndælingar. Veldu tvo mismunandi staði fyrir inndælingarnar (t.d. aðra inndælinguna í hægra læri og hina inndælinguna í vinstra 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 og 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.

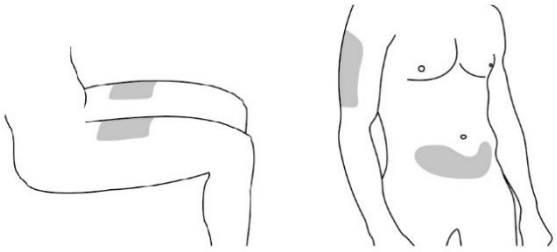
Taktu til allt sem þú þarft á að halda og leggðu á hreint yfirborð. Þetta á við um sótthreinsandi þurrkur,

bómullarhnoðra eða grisju og nálabox.

**2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:**

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

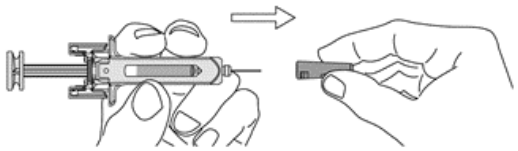
- Otulfi er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um sóra.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



Mynd 2: Gráu svæðin eru ráðlagðir stungustaðir

Undirbúðu stungustaðinn
a. Þvoðu hendur vandlega með sápu og heitu vatni.
b. Strjúktu yfir húðina á þeim stað sem þú ætlar að stinga með sótthreinsandi þurrku.
c. **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

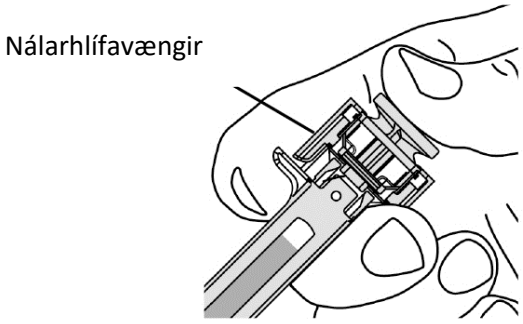
- Þú gætir séð loftbólu í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækninn 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).

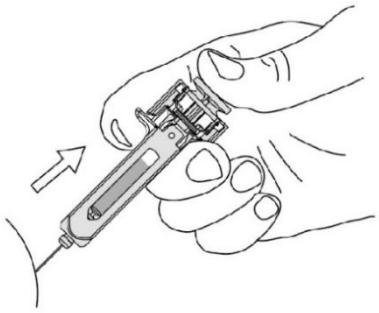
Mynd 4

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



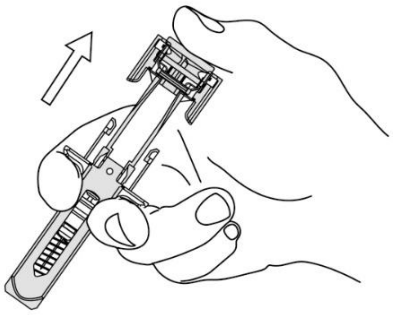

Mynd 5

- 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**

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


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi 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. Otulfi dregur úr bólgunni og öðrum einkennum sjúkdómsins.

Otulfi 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.

Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 Otulfi 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 ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fáir sýkingar.

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

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 Otulfi 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 Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi 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 Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80**
Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverri 1 ml áfylltri sprautu sem jafngildir 0,04 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig nota á Otulfi

Otulfi er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Otulfi 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 lækninum. Talaðu við lækninn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi þú þarft að nota og í hve langan tíma.

**Fullorðnir 18 ára og eldri**

**Sóri og sóraliðagigt**
- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Otulfi. 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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 60 kg til 100 kg er ráðlagður skammtur 45 mg af Otulfi.
- Ef þú vegur meira en 100 kg er ráðlagður skammtur 90 mg af Otulfi.
- 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð í handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

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

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

Leitaðu ráða hjá lækninum 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 Otulfi. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Hafðu samband við lækninn 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 Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum 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):
- Tannsýkingar
- 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)

- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- 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 Otulfi 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 Otulfi 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 Otulfi 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.

Otulfi 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

**Otulfi inniheldur**

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

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi stungulyf er tær, 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**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

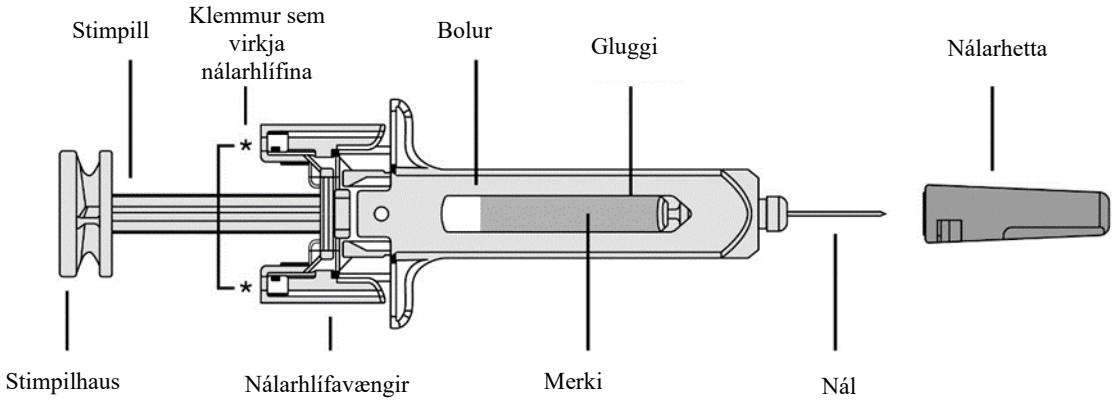
Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu https://www.ema.europa.eu/.

**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 Otulfi. Ef svo er færð þú þjálfun í að sprauta þig með Otulfi. Leitaðu ráða hjá lækninum ef þú hefur einhverjar spurningar um hvernig þú átt að sprauta þig. Hjá börnum 6 ára og eldri er mælt með því að Otulfi sé gefið af heilbrigðisstarfsmanni eða umönnunaraðila sem fengið hefur viðeigandi þjálfun.

- Ekki blanda Otulfi saman við önnur stungulyf.
- Ekki hrista Otulfi 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.

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

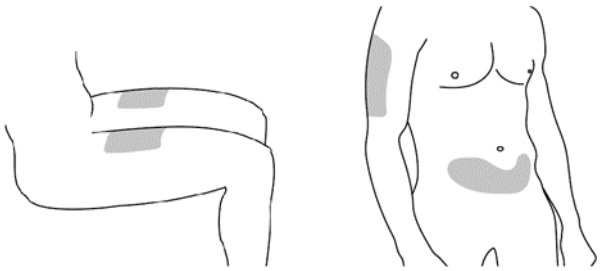
- fjöldi og styrkleiki áfylltra sprautna sé réttur.
  - Ef skammturinn er 90 mg notar þú eina 90 mg áfyllta sprautu af Otulfi.
- um rétt lyf sé að ræða.
- ekki sé komið fram yfir fyrningardagsetningu.
- áfyllta sprautan sé óskemmd.
- lausnin í áfylltu sprautunni sé tær og litlaus eða örlítið gulbrún.
- 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 sótthreinsandi þurrkur, bómullarhnoðra eða grisju og nálabox.

**2. Veldu og undirbúðu stungustaðinn:**

Veldu stungustað (sjá mynd 2)

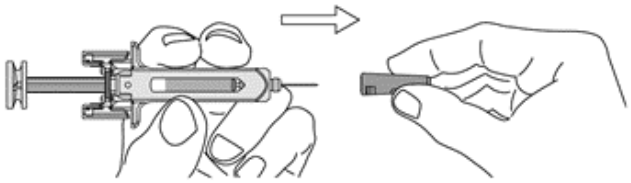
- Otulfi er gefið með inndælingu undir húð.
- Góðir stungustaðir eru á ofanverðu læri og á kviðnum að minnsta kosti 5 cm frá naflanum.
- Ef mögulegt er skal ekki nota staði þar sem einkenni eru um sóra.
- Ef einhver aðstoðar þig við að sprauta lyfinu má einnig velja stungustað á upphandleggjum.



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

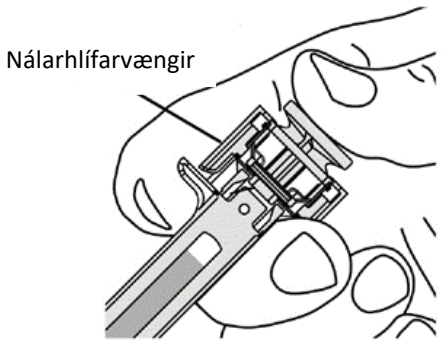
- Þú gætir séð loftbólu í áfylltu sprautunni eða dropa á nálaroddinum. Þetta er hvoru tveggja eðlilegt og óþarfi að fjarlægja.
- Ekki snerta nálina eða láta hana snerta neitt.
- Ekki nota áfylltu sprautuna ef hún hefur dottið án nálarhettunnar. Ef slík aðstaða kemur upp skaltu hafa samband við lækninn 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).

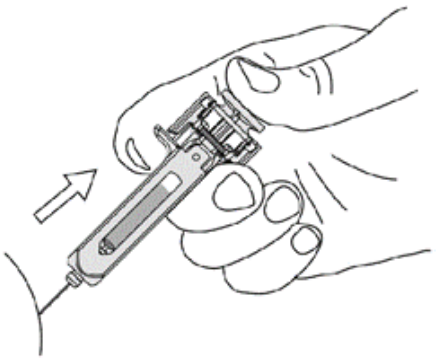
Mynd 4

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



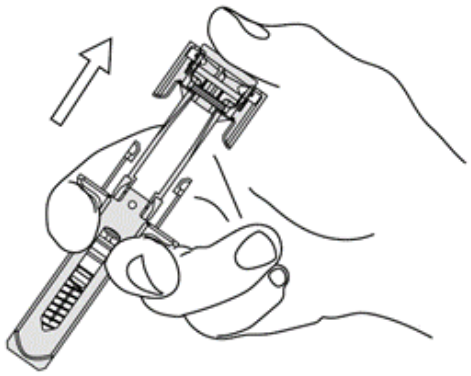

Mynd 5

- 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

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Otulfi 45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**
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 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 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 Otulfi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Otulfi
3. Hvernig nota á Otulfi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Otulfi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:
- Skellusóri - hjá fullorðnum
- Sóraliðagigt - hjá fullorðnum
- Meðalalvarlegan og alvarlegan Crohns sjúkdóm – hjá fullorðnum

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

Otulfi 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.

**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 Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ.á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 Otulfi 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 ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fáir sýkingar.

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

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 Otulfi áfyllts lyfjapenna fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri með sóra eða Crohns sjúkdóm þar sem hann hefur ekki verið rannsakaður hjá þessum aldurshópi. Þess í stað á að nota áfyllta sprautu eða hettuglas fyrir börn 6 ára og eldri og unglinga með sóra. Fyrir börn með Crohns sjúkdóm sem vega að minnsta kosti 40 kg á að nota innrennslislausn, stungulyf í hettuglasi eða stungulyf í áfylltri sprautu.

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

**Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi á meðgöngu.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)**
Lyfið inniheldur 0,02 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 0,5 ml áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig nota á Otulfi

Otulfi er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Otulfi 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 lækninum. Talaðu við lækninn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi þú þarft að nota og í hve langan tíma.

**Fullorðnir 18 ára og eldri**
**Sóri og sóraliðagigt**
- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Otulfi. 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

**Hvernig Otulfi er gefið**
- Otulfi er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Otulfi.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækninn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Otulfi. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Otulfi.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Otulfi inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá lækninum 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 Otulfi. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Hafðu samband við lækninn 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 Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum 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):
- Tannsýkingar
- 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)
- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
- Ef þörf krefur má einnig geyma staka Otulfi áfyllta lyfjapenna við stofuhita allt að 30°C í eitt

tímabil sem er allt að 30 dagar að hámarki í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitinn sem er á ytri öskjunni þegar áfyllti lyfjapenninn var fyrst tekinn úr kæli. Hvenær sem er innan þessa tímabils má í eitt skipti setja lyfið aftur í kæli og geyma þar til kemur að fyrningardagsetningunni. Fargið lyfjapennanum ef hann er ekki notaður eftir tímabil sem er að hámarki 30 dagar eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan
- Ekki hrista Otulfi áfyllta lyfjapennann. 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 Otulfi 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.

Otulfi er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í lyfjapennanum 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

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

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi stungulyf er tær, litlaus eða örlítið gulbrún lausn. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 1 ml áfylltum lyfjapenna úr gleri. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 45 mg af ustekinumabi í 0,5 ml af stungulyfi, lausn.

**Markaðsleyfishafi**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

**Notkunarleiðbeiningar**
**OTULFI**
(ustekinumab)
45 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Þessar notkunarleiðbeiningar innihalda upplýsingar um hvernig á að sprauta OTULFI með notkun 45 mg/0,5 ml stakskammta áfylltum lyfjapenna (OTULFI áfylltur lyfjapenni).

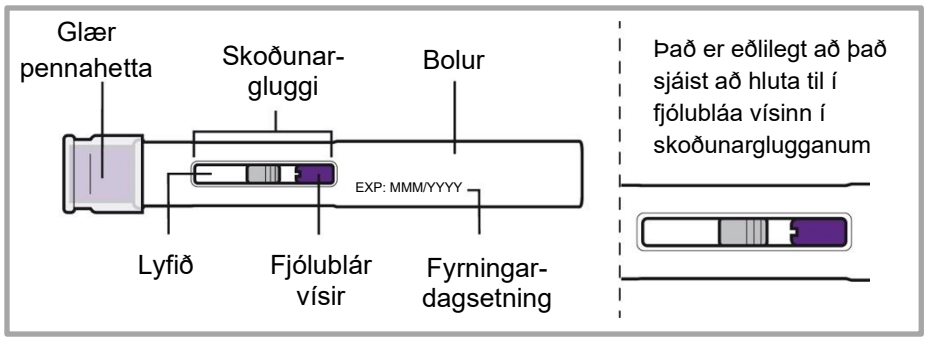
Lesið og farið eftir notkunarleiðbeiningunum sem fylgja OTULFI áfyllta lyfjapennanum bæði fyrir notkun og í hvert sinn sem þú færð áfyllingu. Það geta komið fram nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í staðinn fyrir samtal við lækninn og lyfjafræðing um sjúkdóminn og meðferðina.

Ef þú hefur spurningar um notkun OTULFI áfyllta lyfjapennans skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

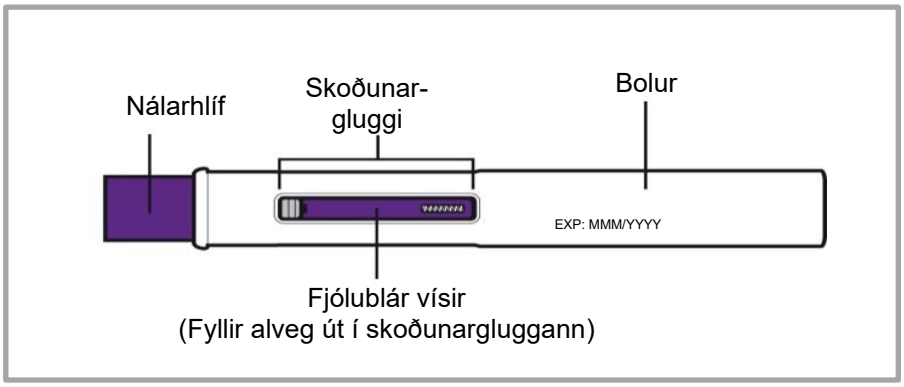
**Mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að vita um áður en þú sprautar þig með OTULFI**
- Lesið fylgiseðilinn sem fylgir OTULFI áfyllta lyfjapennanum því hann inniheldur mikilvægar upplýsingar sem þú þarf að vita fyrir notkun lyfsins.
- **Eingöngu til inndælingar undir húð** (sprauta á beint undir húðina).
- Ef læknirinn ákveður að þú eða umönnunaraðili getið gefið OTULFI inndælingu heima, áttu að fá þjálfun í réttum undirbúningi og inndælingu OTULFI. **Ekki reyna** að sprauta þig með OTULFI fyrr en læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafa sýnt þér réttu handtökin við að sprauta lyfinu.
- **Ekki endurnota** OTULFI áfyllta lyfjapenna. OTULFI áfyllti lyfjapenninn er eingöngu til stakskammta notkunar (einu sinni).
- **Ekki** leyfa öðrum að nota OTULFI áfylltan lyfjapenna sem er ætlaður handa þér. Það getur valdið því að smitsýking getur borist á milli ykkar.
- **Ekki** taka glæru pennahettuna af OTULFI áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin til að sprauta OTULFI.
- **Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef penninn er skemmdur eða hann hefur dottið.
- **Ekki** reyna að taka OTULFI áfyllta lyfjapennann í sundur.

**Geymsla OTULFI áfylltra lyfjapenna**
- Geymið OTULFI áfyllta lyfjapenna í kæli á milli 2 °C til 8 °C.
- Geymið ónotaða OTULFI áfyllta lyfjapenna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.
- OTULFI áfylltur lyfjapenni **má ekki** frjósa. **Ekki nota** OTULFI áfylltan lyfjapenna ef hann hefur frosið.
- **Ekki** útsetja OTULFI áfylltan lyfjapenna fyrir hita eða beinu sólarljósi.
- **Ekki** hrista OTULFI áfylltan lyfjapenna.
    - Langvarandi kröftugur hristingur getur skemmt lyfið.
    - **Ekki** nota OTULFI áfylltan lyfjapenna sem hefur verið hristur.
- Geyma má OTULFI áfylltan lyfjapenna við stofuhita við allt að 30°C í upprunalegu öskjunni í allt að 30 daga.
    - Ekki nota OTULFI áfylltan lyfjapenna ef hann hefur verið fyrir utan kæliskáp lengur en í 30 daga.
    - Hvenær sem er þar til þessu tímabili lýkur má setja OTULFI áfylltan lyfjapenna aftur í kælinn í eitt skipti og geyma þar til kemur að fyrningardagsetningunni. Fargið lyfjapennanum ef hann er ekki notaður eftir tímabil sem er að hámarki 30 dagar eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan
- Á ferðalögum í flugvél skal ávallt geyma OTULFI áfylltan lyfjapenna í handfarangri því að farangursgeymsla flugvéla geta verið mjög kaldar og OTULFI gæti frosið.

**OTULFI áfylltur lyfjapenni**
**Fyrir notkun**

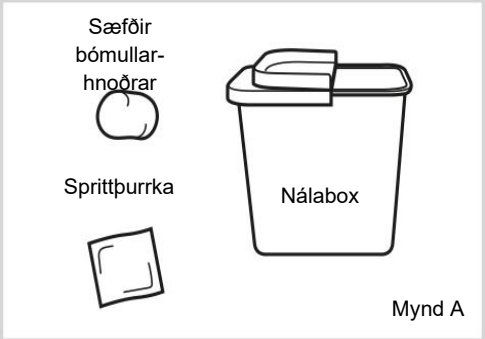

Glær pennahetta
Skoðunar-gluggi
Bolur
EXP: MMM/YYYY
Lyfið
Fjólublár vísir
Fyrningar-dagsetning
Það er eðlilegt að það sjáist að hluta til í fjólubláa vísinn í skoðunarglugganum

**Eftir nokun**


Nálarhlíf
Skoðunar-gluggi
Bolur
EXP: MMM/YYYY
Fjólublár vísir
(Fyllir alveg út í skoðunargluggann)

**Skref 1** **Inndæling undirbúin**

- Veldu hreint, flatt yfirborð, eins og borð eða eldhúsbekk á svæði með góðri lýsingu.
- Safnaðu saman eftirfarandi hlutum (fylgja ekki) (sjá **mynd A**):
  - sæfðir bómullarhnoðrar eða grisja
  - sprittþurrka
  - nálabox (sjá **skref 9)**



Mynd A

- Taktu öskjuna sem inniheldur OTULFI áfylltan lyfjapenna úr kælinum.

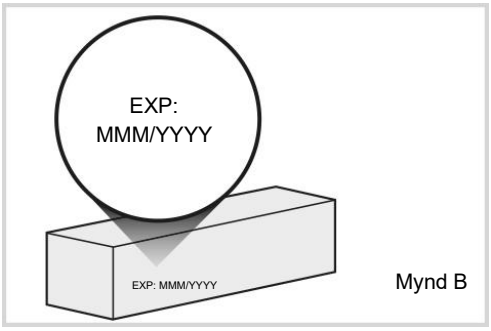
Áður en þú byrjar skaltu skoða öskjuna til að ganga úr skugga um að um rétt lyf sé að ræða og í réttum skammti. Þú færð annaðhvort 45 mg skammt eða 90 mg skammt samkvæmt ávísun læknisins.

- Ef þú átt að fá 45 mg skammtinn, færðu einn 45 mg OTULFI áfylltan lyfjapenna.
- Ef þú átt að fá 90 mg skammtinn, færðu einn 90 mg OTULFI áfylltan lyfjapenna eða tvo 45 mg OTULFI áfyllta lyfjapenna.

**Ef þú færð tvo 45 mg OTULFI áfyllta lyfjapenna til að gefa 90 mg skammt:**

- Fylgdu s**krefum 1 til 7** fyrir báðar inndælingarnar.
- **Veldu tvo mismunandi stungustaði fyrir inndælingarnar** (til dæmis fyrri inndæling gefin í hægra lærið og seinni í vinstra lærið) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri.

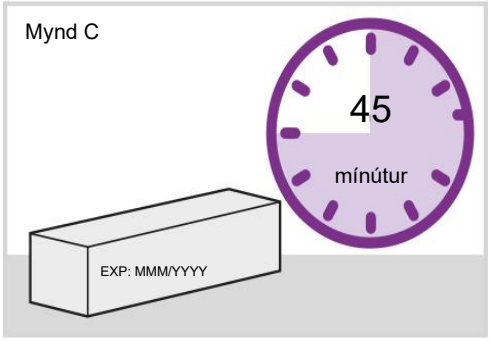
- Skoðaðu öskjuna til að ganga úr skugga um að vera með rétt lyf og skammt til samræmis við lyfjaávísun.
- Skoðaðu fyrningardagsetninguna (EXP) á öskjunni til að ganga úr skugga um að sú dagsetning sé ekki liðin (sjá **mynd B**).
- Skoðaðu öskjuna með tilliti til skemmda.



Mynd B

**Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef það lítur út fyrir að askjan hafi verið opnuð.

- Leyfið öskjunni að bíða á undirbúningsstaðnum sem var valinn í 45 mínútur fyrir notkun til að leyfa lyfinu í OTULFI áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (sjá **mynd C**).




**Ekki** hita OTULFI áfyllta lyfjapennann á neinn annan hátt, eins og í örbylgjuofni, heitu vatni eða beinu sólarljósi.

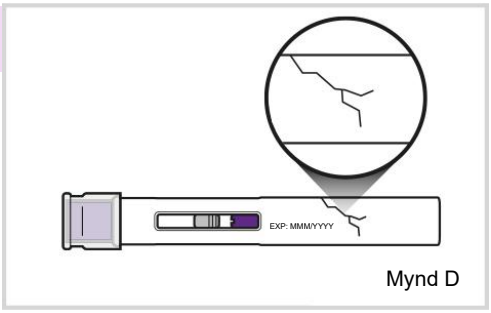
- Taktu OTULFI áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

**Ekki** taka glæru pennahettuna af OTULFI áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin að gefa inndælinguna til að koma í veg fyrir stunguslys.

**Skref 2** **Skoðaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann**

- Skoðaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann til að ganga úr skugga um að engar sprungur né skemmdir séu til staðar (sjá **mynd D**).

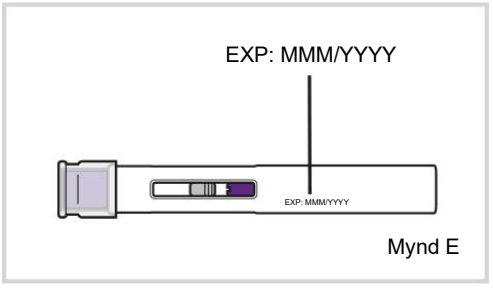
**Athugið:** Það er eðlilegt að það sjáist að hluta til í fjólublá vísinn í skoðunarglugganum.
**Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef hann er sjáanlega skemmdur eða ef hann hefur dottið.



Mynd D

- Skoðaðu merkimiða OTULFI áfyllta lyfjapennans til að ganga úr skugga um að:
  - Heiti lyfsins sem kemur fram á merkimiðanum sé OTULFI
  - Skammtur OTULFI áfyllta lyfjapennans sé sá sem var ávísað.
  - Fyrningardagsetningin (EXP) á OTULFI áfyllta lyfjapennanum sé ekki liðin (sjá **mynd E**).

**Ekki** nota áfyllta lyfjapennann ef heiti lyfsins á merkimiðanum er annað en OTULFI, skammturinn er ekki sá sem var ávísað eða ef fyrningardagsetningin á merkimiðanum er liðin.

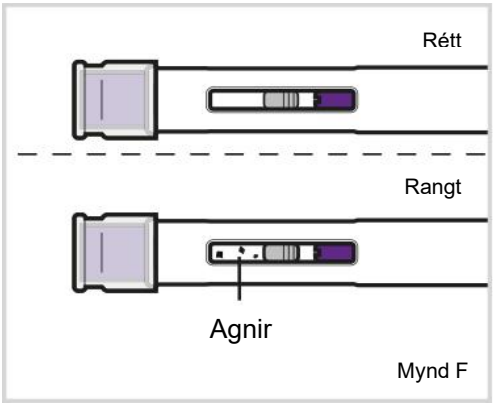


Mynd E

- Skoðaðu lyfið í skoðunarglugganum. Gakktu úr skugga um að það sé tært og litlaust til ljósbrúngult og innihaldi engar agnir (sjá **mynd F**).

**Athugið:** Ekkert athugavert er við það að loftbólur sjáist í lyfinu.

**Ekki** sprauta OTULFI ef lyfið er frosið, skýjað, mislitað, kekkjótt eða með ögnum þar sem ekki er víst að það sé öruggt. Hringdu í lækni eða lyfjafræðing til að fá leiðbeiningar.



Mynd F

**Skref 3** **Handþvottur**

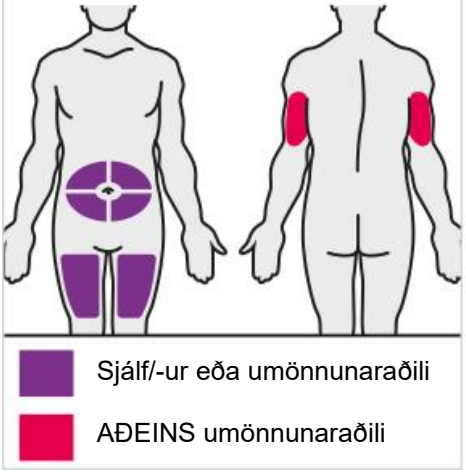
- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með sápu og vatni, þurrkaðu þær með hreinu handklæði (sjá **mynd G**).

**Skref 4** **Veldu stungustaðinn**

- Ef þú sprautar þig sjálf/sjálfur/sjálft er hægt að sprauta í:
  - Framanverð læri.
  - Maga (kvið), að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann.
  - Ef umönnunaraðili gefur sprautuna má einnig nota utanverða upphandleggi (sjá **mynd H**).

**Athugið:** Skiptið um stungustað (eins og hinn fótlegginn, hinum megin á magasvæði o.s.frv.) fyrir hverja inndælingu.
**Ekki** sprauta í húð sem er aum (viðkvæm), marin, rauð eða hörð.
**Ekki** sprauta í gegnum fatnað.

Mynd H




**Skref 5** **Hreinsaðu stungustaðinn**

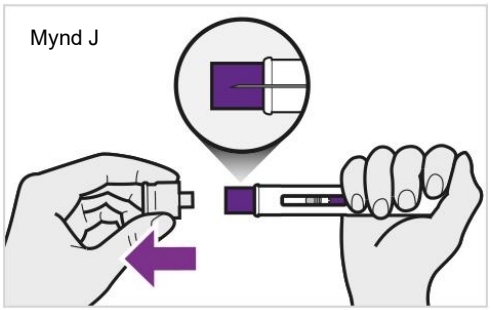
- Strjúktu yfir húðsvæðið þar sem þú vilt sprauta með sprittþurrku til að hreinsa staðinn (sjá **mynd I**). Leyfðu húðinni að þorna.

**Ekki** blása á eða snerta stungustaðinn eftir hreinsun.

Mynd I

**Skref 6** **Sprauta gefin**

Þegar þú er tilbúin til að sprauta þig skaltu taka utan um OTULFI áfyllta lyfjapennann með annarri hendinni þannig að þú sjáir vel á skoðunargluggann.
Notaðu hina höndina til að toga glæru hettuna með ákveðinni hreyfingu beint af án þess að snúa (sjá **mynd J**).

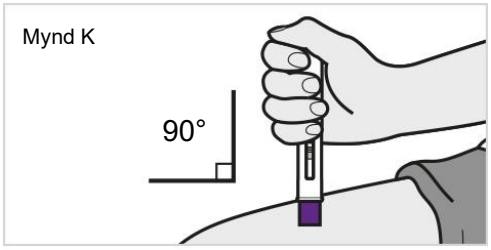



**Athugið:** Nokkrir dropar af lyfi gætu komið úr nálinni, það er eðlilegt.
**Athugið:** Notaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann **innan 3 mínútna** eftir að glæra pennahettan er tekin af til að forðast smitmengun.
**Ekki** reyna að setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI áfyllta lyfjapennann, ekki heldur þegar inndælingunni er lokið.
**Ekki** snerta nálarhlífina (fjólublái hlutinn sem staðsettur er fremst á OTULFI áfyllta lyfjapennanum) því það gæti valdið stunguslysi.

- Hendið glæru pennahettunni í nálaboxið (sjá **skref 9).**

**Lestu leiðbeiningarnar í skrefi 6 alveg til enda áður en þú byrjar á að sprauta þig til að tryggja að þú gefir fullan skammt.**

- Settu fjólubláu nálarhlíf OTULFI áfyllta lyfjapennans beint ofan á húðina við 90-gráðu horn. Vertu viss um að sjá á skoðunargluggann (sjá **mynd K**).



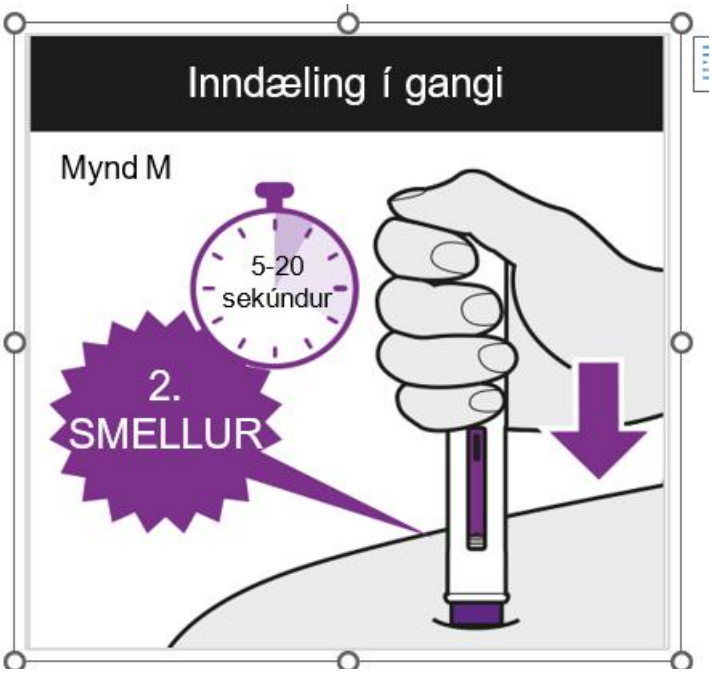

**Athugið:** Ekki halla OTULFI áfyllta lyfjapennanum, það er til að tryggja að sprautað sé undir húðina (í fituvefinn).

- Með einni hreyfingu skaltu þrýsta OTULFI áfyllta lyfjapennanum þétt niður á húðina og halda honum kyrrum þar til þú heyrir **fyrsta smellinn**. Það þýðir að inndæling sé hafin (sjá **mynd L**).

- Líttu á skoðunargluggann til að ganga úr skugga um að fjólublái vísirinn hreyfist meðan á inndælingunni stendur.

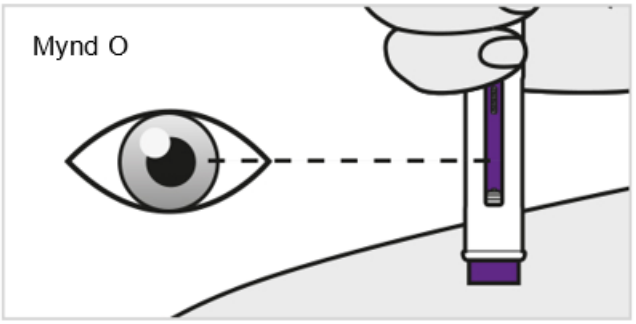
- Haltu áfram að þrýsta OTULFI áfyllta lyfjapennanum niðri á stungustaðnum og hlustaðu eftir **öðrum smelli** sem þýðir að inndælingunni sé næstum því lokið. Þetta getur tekið á milli **5 til 20 sekúndur** (sjá **mynd M**).

**Ekki** lyfta OTULFI áfyllta lyfjapennanum upp frá húðinni þegar smellur tvö heyrist því að ekki er víst að öllu lyfinu hafi verið dælt inn.



- Eftir að þú heyrir smell í annað skiptið skaltu halda áfram að halda OTULFI áfyllta lyfjapennanum á sínum stað og **telja rólega upp í 5** (sjá **mynd N**).

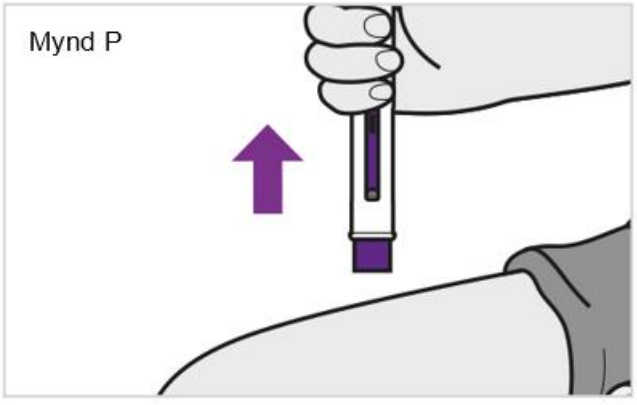
- Á meðan OTULFI áfyllta lyfjapennanum er haldið á sínum stað skaltu ganga úr skugga um að fjólublái vísirinn sé nú að fullu leyti sýnilegur í skoðunargluggganum og sé hættur að hreyfast (sjá **mynd O**).




**Ekki** reyna að endurtaka inndælinguna með nýjum OTULFI áfylltum lyfjapenna ef fjólublái vísirinn fyllir ekki alveg út í skoðunargluggann eftir inndælingu eða þú telur að þú hafir ekki fengið fulla inndælingu. Hringdu í lækninn eða lyfjafræðing ef þetta gerist.

**Skref 7** **OTULFI áfyllti lyfjapenninn tekinn af húðinni**

- Þegar inndælingunni er lokið skaltu lyfta OTULFI áfyllta lyfjapennanum beint upp frá húðinni (sjá **mynd P).**




**Athugið:** Fjólubláa nálarhlífin mun renna fram og hylja nálina.
**Ekki** setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI áfyllta lyfjapennann.

- Ef þú sérð blóð á stungustaðnum skaltu þrýsta grisju eða bómullarhnoðra á húðina þar til blæðing stöðvast (sjá **mynd Q**).

**Ekki** nudda stungustaðinn.

Mynd Q

- Henda á notuðum OTULFI áfylltum lyfjapenna eins og lýst er í **skrefi 9** og á **mynd R.**

**Skref 8** **Ef þörf er á að gefa aðra 45 mg sprautu fyrir 90 mg skammt, endurtakið skref 1 til 7**

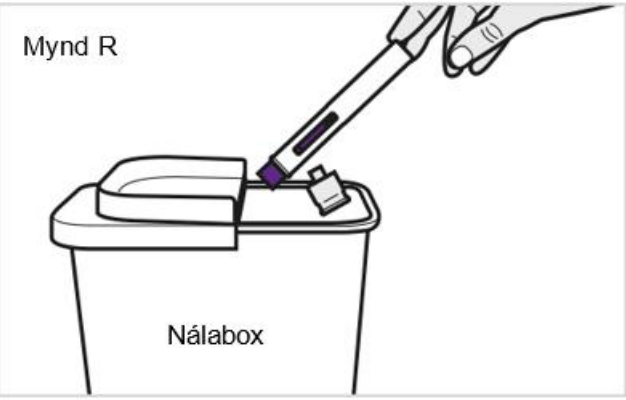
**Ef þú færð tvo 45 mg OTULFI áfyllta lyfjapenna fyrir 90 mg skammt skal gefa síðari inndælinguna strax á eftir þeirri fyrri.**

- Endurtaktu **skref 1 til 7** með hinum OTULFI áfyllta lyfjapennanum.
- **Veldu tvo mismunandi stungustaði fyrir þessar inndælingar** (til dæmis, fyrri inndæling gefin í hægra lærið og seinni í vinstra lærið) og gefðu inndælingarnar hvora á eftir annarri.

**Skref 9** **Förgun OTULFI áfyllts lyfjapenna**

Strax eftir notkun skaltu setja notaðan OTULFI áfylltan lyfjapenna og glæru pennahettuna í ílát sem er stunguhelt, eins og nálabox (sjá **mynd R**).

Mynd R




**Ekki** setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI áfyllta lyfjapennann.

**Ekki** henda (farga) OTULFI áfylltum lyfjapenna með venjulegu heimilissorpi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi ásamt nálaboxinu í samræmi við gildandi reglur.

Henda má sprittþurrkum og öðrum fylgihlutum með venjulegu heimilissorpi.

**Ávallt skal geyma nálabox þar sem börn ná ekki til.**

**Geymið OTULFI áfylltan lyfjapenna og öll lyf þar sem börn ná ekki til.**

**Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins**

**Otulfi 90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna**
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 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 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 Otulfi og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Otulfi
3. Hvernig nota á Otulfi
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Otulfi
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar


## 1. Upplýsingar um Otulfi og við hverju það er notað

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

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

**Við hverju er Otulfi notað**
Otulfi er notað til að meðhöndla eftirfarandi bólgusjúkdóma:
- Skellusóri - hjá fullorðnum
- Sóraliðagigt - hjá fullorðnum
- Meðalalvarlegan og alvarlegan Crohns sjúkdóm – hjá fullorðnum

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

Otulfi 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.

**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 Otulfi 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 Otulfi til að draga úr einkennum sjúkdómsins.

## 2. Áður en byrjað er að nota Otulfi

**Ekki má nota Otulfi**
- **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 Otulfi.

**Varnaðarorð og varúðarreglur**
Leitið ráða hjá lækninum eða lyfjafræðingi áður en Otulfi er notað. Læknirinn mun meta heilsufarsástand þitt áður en hver meðferð hefst. Mikilvægt er að þú segir lækninum frá öllum sjúkdómum sem þú ert með áður en hver meðferð hefst. Þú skalt einnig segja lækninum frá því ef þú hefur nýlega umgengist einhvern sem gæti verið með berkla. Læknirinn mun skoða þig og gera berklapróf áður en þú færð Otulfi. 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**
Otulfi getur valdið alvarlegum aukaverkunum, þ. á m. ofnæmisviðbrögðum og sýkingum. Þú þarft að vera vakandi fyrir ákveðnum sjúkdómseinkennum á meðan þú notar Otulfi. Sjá heildarlista yfir þessar aukaverkanir undir „Alvarlegar aukaverkanir“ í kafla 4.

**Segðu lækninum frá því áður en þú byrjar að nota Otulfi:**
- **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 Otulfi veikja hluta ónæmiskerfisins. Þetta getur aukið hættuna á krabbameini.
- **ef þú hefur fengið meðferð við sóra með öðrum lífefnalyfjum (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 Otulfi 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 ljósameðferð (meðhöndlun líkamans með sérstöku útfjólubláu (UV) ljósi). Þessar meðferðir geta einnig valdið veiklun á hluta ónæmiskerfisins. Samhliða notkun þessara meðferða og Otulfi 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 Otulfi geti haft áhrif á þetta.
- **ef þú ert 65 ára eða eldri** – hugsanlega eru meiri líkur á að þú fáir sýkingar.

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

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 Otulfi áfyllts lyfjapenna fyrir börn og unglinga undir 18 ára aldri með sóra eða Crohns sjúkdóm þar sem hann hefur ekki verið rannsakaður hjá þessum aldurshópi. Þess í stað á að nota áfyllta sprautu eða hettuglas fyrir börn 6 ára og eldri og unglinga með sóra. Fyrir börn með Crohns sjúkdóm sem vega að minnsta kosti 40 kg á að nota innrennslislausn, stungulyf í hettuglasi eða stungulyf í áfylltri sprautu.

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

**Notkun annarra lyfja og bóluefna samhliða Otulfi**
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 Otulfi er notað.
- láttu lækni barnsins vita af meðferð með Otulfi ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi 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 lækninum áður en lyfið er notað.
- Ekki hefur komið fram meiri hætta 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 Otulfi á meðgöngu.
- Ef þú ert kona á barneignaraldri er þér ráðið frá því að verða þunguð og þú verður að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Otulfi stendur og í allt að 15 vikur eftir síðustu Otulfi meðferð.
- Ustekinumab getur farið yfir fylgjuna til barnsins í móðurkviði. Ef þú hefur fengið Otulfi á meðgöngu er aukin hætta á sýkingu hjá barninu.
- Mikilvægt er að láta lækni barnsins og aðra heilbrigðisstarfsmenn vita ef þú hefur fengið Otulfi 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 Otulfi á meðgöngu nema læknir barnsins hafi ráðlagt slíkt.
- Ustekinumab getur borist í brjóstamjólk í mjög litlu magni. Ráðfærðu þig við lækninn ef þú ert með barn á brjósti eða ef brjóstagjöf er fyrirhuguð. Þú ákveður í samráði við lækninn hvort þú átt að hafa barn á brjósti eða nota Otulfi - ekki gera hvort tveggja.

**Akstur og notkun véla**
Otulfi hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

**Otulfi inniheldur pólýsorbat 80 (E 433)**
Lyfið inniheldur 0,04 mg af pólýsorbati 80 í hverjum 1 ml áfylltum lyfjapenna sem jafngildir 0,04 mg/ml. Pólýsorböt gætu valdið ofnæmisviðbrögðum. Segið lækninum frá því ef þú ert með eitthvert ofnæmi.

## 3. Hvernig nota á Otulfi

Otulfi er ætlað til notkunar samkvæmt leiðbeiningum og undir eftirliti læknis með reynslu í meðferð á þeim sjúkdómum þar sem Otulfi 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 lækninum. Talaðu við lækninn um hvenær þú átt að fá sprauturnar og hvenær þú þarft að koma í eftirlit.

**Hversu mikið Otulfi er gefið**
Læknirinn ákveður hve mikið Otulfi þú þarft að nota og í hve langan tíma.

**Fullorðnir 18 ára og eldri**

**Sóri og sóraliðagigt**
- Ráðlagður upphafsskammtur er 45 mg af Otulfi. 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 Otulfi gefinn af lækni með dreypi í bláæð á handlegg (innrennsli í bláæð). Eftir upphafsskammtinn færðu næsta 90 mg skammt af Otulfi 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 Otulfi á 8 vikna fresti. Læknirinn ákveður hvenær þú átt að fá næsta skammt.

**Hvernig Otulfi er gefið**
- Otulfi er gefið sem inndæling undir húð. Í byrjun meðferðarinnar mun læknir eða hjúkrunarfræðingur sprauta þig með Otulfi.
- Hins vegar getur þú í samráði við lækninn ákveðið að þú sprautir þig sjálf/-ur með Otulfi. Þá færð þú þjálfun í að sprauta þig sjálf/-ur með Otulfi.
- Sjá leiðbeiningar um hvernig gefa á Otulfi inndælingu í „Leiðbeiningar um lyfjagjöf“ sem eru aftast í fylgiseðlinum.

Leitaðu ráða hjá lækninum 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 Otulfi. Taktu ytri umbúðir lyfsins alltaf með þér, jafnvel þótt þær séu tómar.

**Ef gleymist að nota Otulfi**
Hafðu samband við lækninn 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 Otulfi**
Ekki er hættulegt að hætta notkun Otulfi. 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 lækninn eða fáðu bráða læknismeðferð ef eitthvert eftirfarandi einkenna koma fram.**
- Alvarleg ofnæmisviðbrögð (bráðaofnæmi) eru mjög sjaldgæf hjá einstaklingum sem nota ustekinumab (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 lækninn ef þú færð einkenni eins og hósta, mæði og hita.**

Ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð getur læknirinn ákveðið að þú eigir ekki að nota Otulfi aftur.

**Sýkingar – þær geta krafist tafarlausrar meðferðar. Talaðu strax við lækninn 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).

Otulfi 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 Otulfi. 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 lækninn 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 lækninum 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 Otulfi fyrr en sýkingin er horfin. Láttu lækninn 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 lækninum**

**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):
- Tannsýkingar
- 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)
- Blöðrur 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 lækninn 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 Otulfi

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Geymið í kæli (2 °C – 8 °C). Má ekki frjósa.
- Geymið áfyllta lyfjapennann í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

- Ef þörf krefur má einnig geyma staka Otulfi áfyllta lyfjapenna við stofuhita allt að 30°C í eitt tímabil sem er allt að 30 dagar að hámarki í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi. Skráið dagsetninguna í reitinn sem er á ytri öskjunni þegar áfyllti lyfjapenninn var fyrst tekinn úr kæli. Hvenær sem er innan þessa tímabils má í eitt skipti setja lyfið aftur í kæli og geyma þar til kemur að fyrningardagsetningunni. Fargið lyfjapennanum ef hann er ekki notaður eftir tímabil sem er að hámarki 30 dagar eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan
- Ekki hrista Otulfi áfyllta lyfjapennann. 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 Otulfi 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.

Otulfi er eingöngu einnota. Öllum lyfjaleifum í lyfjapennanum 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

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

**Lýsing á útliti Otulfi og pakkningastærðir**
Otulfi stungulyf er tær, litlaus eða örlítið gulbrún lausn. Lyfið kemur í öskju með 1 skammti í 1 ml áfylltum lyfjapenna úr gleri. Hver áfylltur lyfjapenni inniheldur 90 mg af ustekinumabi í 1 ml af stungulyfi, lausn.

**Markaðsleyfishafi**
Fresenius Kabi Deutschland GmbH
Else-Kroener-Strasse 1
61352 Bad Homburg v.d.Hoehe
Þýskaland

**Framleiðandi**
Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Austurríki

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

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

**Notkunarleiðbeiningar**
**OTULFI**
(ustekinumab)
90 mg stungulyf, lausn í áfylltum lyfjapenna

Þessar notkunarleiðbeiningar innihalda upplýsingar um hvernig á að sprauta OTULFI með notkun 90 mg/1 ml stakskammta áfylltum lyfjapenna (OTULFI áfylltur lyfjapenni).

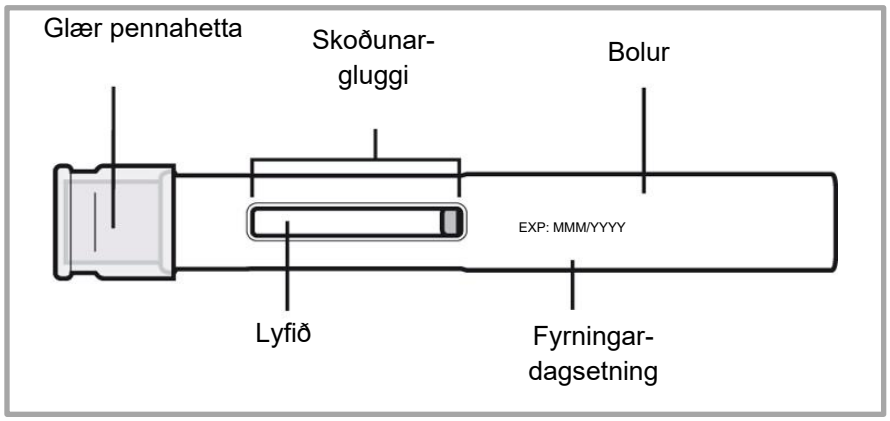
Lesið og farið eftir notkunarleiðbeiningunum sem fylgja OTULFI áfyllta lyfjapennanum bæði fyrir notkun og í hvert sinn sem þú færð áfyllingu. Það geta komið fram nýjar upplýsingar. Þessar upplýsingar koma ekki í staðinn fyrir samtal við lækninn og lyfjafræðing um sjúkdóminn og meðferðina.

Ef þú hefur spurningar um notkun OTULFI áfyllta lyfjapennans skaltu hafa samband við lækninn eða lyfjafræðing.

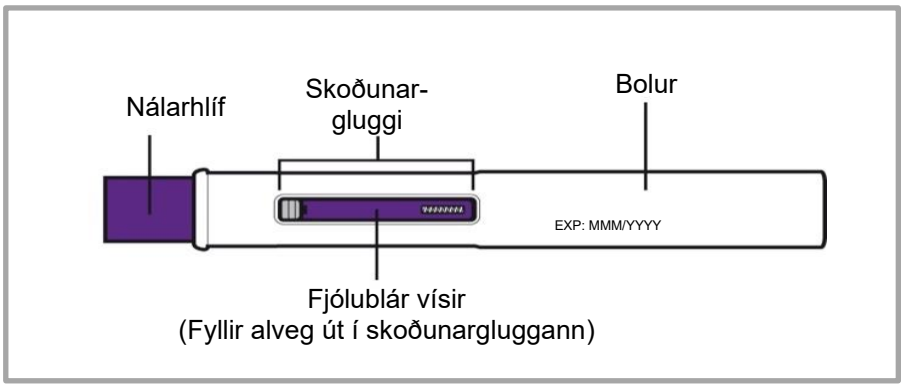
**Mikilvægar upplýsingar sem þú þarft að vita um áður en þú sprautar þig með OTULFI**
- Lesið fylgiseðilinn sem fylgir OTULFI áfyllta lyfjapennanum því hann inniheldur mikilvægar upplýsingar sem þú þarf að vita fyrir notkun lyfsins.
- **Eingöngu til inndælingar undir húð** (sprauta á beint undir húðina).
- Ef læknirinn ákveður að þú eða umönnunaraðili getið gefið OTULFI inndælingu heima, áttu að fá þjálfun í réttum undirbúningi og inndælingu OTULFI. **Ekki reyna** að sprauta þig með OTULFI fyrr en læknirinn eða hjúkrunarfræðingur hafa sýnt þér réttu handtökin við að sprauta lyfinu.
- **Ekki endurnota** OTULFI áfyllta lyfjapenna. OTULFI áfyllti lyfjapenninn er eingöngu til stakskammta notkunar (einu sinni).
- **Ekki** leyfa öðrum að nota OTULFI áfylltan lyfjapenna sem er ætlaður handa þér. Það getur valdið því að smitsýking getur borist á milli ykkar.
- **Ekki** taka glæru pennahettuna af OTULFI áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin til að sprauta OTULFI.
- **Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef penninn er skemmdur eða hann hefur dottið.
- **Ekki** reyna að taka OTULFI áfyllta lyfjapennann í sundur.

**Geymsla OTULFI áfylltra lyfjapenna**
- Geymið OTULFI áfyllta lyfjapenna í kæli á milli 2 °C til 8 °C.
- Geymið ónotaða OTULFI áfyllta lyfjapenna í upprunalegu öskjunni til varnar gegn ljósi.
- OTULFI áfylltur lyfjapenni **má ekki** frjósa. **Ekki nota** OTULFI áfylltan lyfjapenna ef hann hefur frosið.
- **Ekki** útsetja OTULFI áfylltan lyfjapenna fyrir hita eða beinu sólarljósi.
- **Ekki** hrista OTULFI áfylltan lyfjapenna.
    - Langvarandi kröftugur hristingur getur skemmt lyfið.
    - **Ekki** nota OTULFI áfylltan lyfjapenna sem hefur verið hristur.
- Geyma má OTULFI áfylltan lyfjapenna við stofuhita við allt að 30°C í upprunalegu öskjunni í allt að 30 daga.
    - **Ekki nota** OTULFI áfylltan lyfjapenna ef hann hefur verið fyrir utan kæliskáp lengur en í 30 daga.
    - Hvenær sem er þar til þessu tímabili lýkur má setja OTULFI áfylltan lyfjapenna aftur í kælinn í eitt skipti og geyma þar til kemur að fyrningardagsetningunni. Fargið lyfjapennanum ef hann er ekki notaður eftir tímabil sem er að hámarki 30 dagar eftir geymslu við stofuhita eða þegar upprunalega fyrningardagsetningin er komin, allt eftir því hvort gerist á undan.
- Á ferðalögum í flugvél skal ávallt geyma OTULFI áfylltan lyfjapenna í handfarangri því að farangursgeymsla flugvéla geta verið mjög kaldar og OTULFI gæti frosið.

**OTULFI áfylltur lyfjapenni**
**Fyrir notkun**

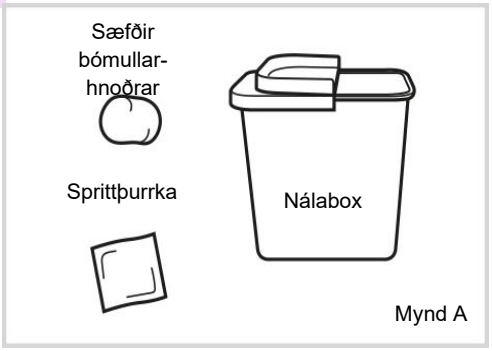

Glær pennahetta
Skoðunar-
gluggi
Bolur
EXP: MMM/YYYY
Lyfið
Fyrningar-
dagsetning

**Eftir nokun**


Nálarhlíf
Skoðunar-
gluggi
Bolur
EXP: MMM/YYYY
Fjólublár vísir
(Fyllir alveg út í skoðunargluggann)

**Skref 1** **Inndæling undirbúin**

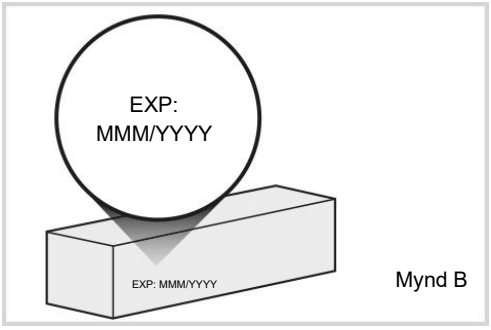
- Veldu hreint, flatt yfirborð, eins og borð eða eldhúsbekk á svæði með góðri lýsingu.
- Safnaðu saman eftirfarandi hlutum (fylgja ekki) (sjá **mynd A**):
  - sæfðir bómullarhnoðrar eða grisja
  - sprittþurrka
  - nálabox (sjá **skref 8)**



Mynd A

- Taktu öskjuna sem inniheldur OTULFI áfylltan lyfjapenna úr kælinum.

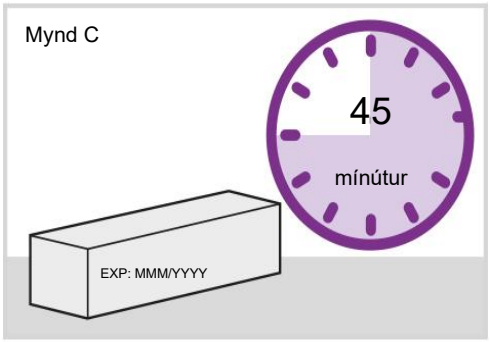
- Skoðaðu öskjuna til að ganga úr skugga um að vera með rétt lyf og skammt til samræmis við lyfjaávísun.
- Skoðaðu fyrningardagsetninguna (EXP) á öskjunni til að ganga úr skugga um að sú dagsetning sé ekki liðin (sjá **mynd B**).
- Skoðaðu öskjuna með tilliti til skemmda.



Mynd B

**Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef það lítur út fyrir að askjan hafi verið opnuð.

- Leyfið öskjunni að bíða á undirbúningsstaðnum sem var valinn í 45 mínútur fyrir notkun til að leyfa lyfinu í OTULFI áfyllta lyfjapennanum að ná stofuhita (sjá **mynd C**).



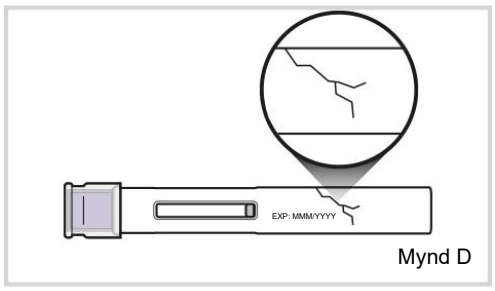

**Ekki** hita OTULFI áfyllta lyfjapennann á neinn annan hátt, eins og í örbylgjuofni, heitu vatni eða beinu sólarljósi.

- Taktu OTULFI áfyllta lyfjapennann úr öskjunni.

**Ekki** taka glæru pennahettuna af OTULFI áfyllta lyfjapennanum fyrr en þú ert tilbúin að gefa inndælinguna til að koma í veg fyrir stunguslys.

**Skref 2** **Skoðaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann**

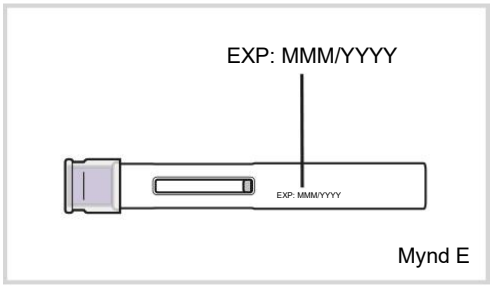
- Skoðaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann til að ganga úr skugga um að engar sprungur né skemmdir séu til staðar (sjá **mynd D**).



Mynd D

**Ekki** nota OTULFI áfyllta lyfjapennann ef hann er sjáanlega skemmdur eða ef hann hefur dottið.

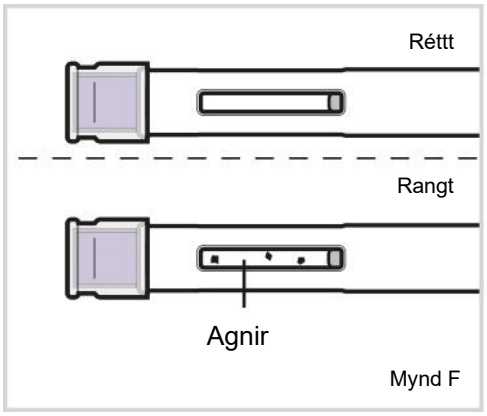
- Skoðaðu merkimiða OTULFI áfyllta lyfjapennans til að ganga úr skugga um að:
  - Heiti lyfsins sem kemur fram á merkimiðanum sé OTULFI
  - Skammtur OTULFI áfyllta lyfjapennans sé sá sem var ávísað.
  - Fyrningardagsetningin (EXP) á OTULFI áfyllta lyfjapennanum sé ekki liðin (sjá **mynd E**).



Mynd E

Ekki nota áfyllta lyfjapennann ef heiti lyfsins á merkimiðanum er annað en OTULFI, skammturinn er ekki sá sem var ávísað eða ef fyrningardagsetningin á merkimiðanum er liðin.

- Skoðaðu lyfið í skoðunarglugganum. Gakktu úr skugga um að það sé tært og litlaust til ljósbrúngult og innihaldi engar agnir (sjá **mynd F**).



Mynd F

**Athugið:** Ekkert athugavert er við það að loftbólur sjáist í lyfinu.

**Ekki** sprauta OTULFI ef lyfið er frosið, skýjað, mislitað, kekkjótt eða með ögnum þar sem ekki er víst að það sé öruggt. Hringdu í lækni eða lyfjafræðing til að fá leiðbeiningar.

**Skref 3** **Handþvottur**

- Þvoðu þér vandlega um hendurnar með sápu og vatni, þurrkaðu þær með hreinu handklæði (sjá **mynd G**).

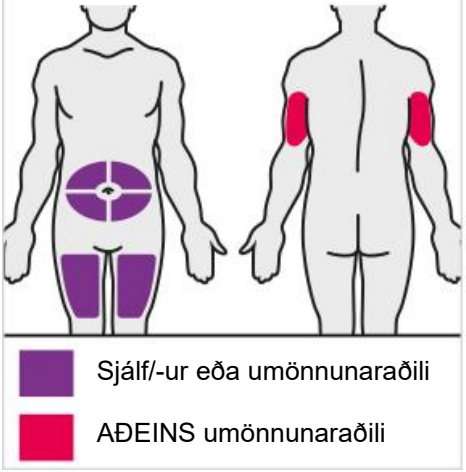
Mynd G

**Skref 4** **Veldu stungustaðinn**

- Ef þú sprautar þig sjálf/sjálfur/sjálft er hægt að sprauta í:
  - Framanverð læri.
  - Maga (kvið), að undanskildu 5 cm svæði í kringum naflann.
  - Ef umönnunaraðili gefur sprautuna má einnig nota utanverða upphandleggi (sjá **mynd H**).

**Athugið:** Skiptið um stungustað (eins og hinn fótlegginn, hinum megin á magasvæði o.s.frv.) fyrir hverja inndælingu.
**Ekki** sprauta í húð sem er aum (viðkvæm), marin, rauð eða hörð.
**Ekki** sprauta í gegnum fatnað.

Mynd H




**Skref 5** **Hreinsaðu stungustaðinn**

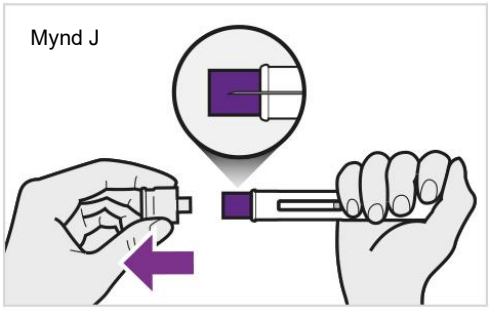
- Strjúktu yfir húðsvæðið þar sem þú vilt sprauta með sprittþurrku til að hreinsa staðinn (sjá **mynd I**). Leyfðu húðinni að þorna.

**Ekki** blása á eða snerta stungustaðinn eftir hreinsun.

Mynd I

**Skref 6** **Sprauta gefin**

Þegar þú er tilbúin til að sprauta þig skaltu taka utan um OTULFI áfyllta lyfjapennann með annarri hendinni þannig að þú sjáir vel á skoðunargluggann.
Notaðu hina höndina til að toga glæru hettuna með ákveðinni hreyfingu beint af án þess að snúa (sjá **mynd J**).

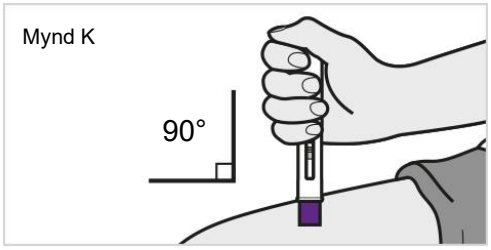



**Athugið:** Nokkrir dropar af lyfi gætu komið úr nálinni, það er eðlilegt.
**Athugið:** Notaðu OTULFI áfyllta lyfjapennann **innan 3 mínútna** eftir að glæra pennahettan er tekin af til að forðast smitmengun.
**Ekki** reyna að setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI áfyllta lyfjapennann, ekki heldur þegar inndælingunni er lokið.
**Ekki** snerta nálarhlífina (fjólublái hlutinn sem staðsettur er fremst á OTULFI áfyllta lyfjapennanum) því það gæti valdið stunguslysi.

- Hendið glæru pennahettunni í nálaboxið (sjá **skref 8).**

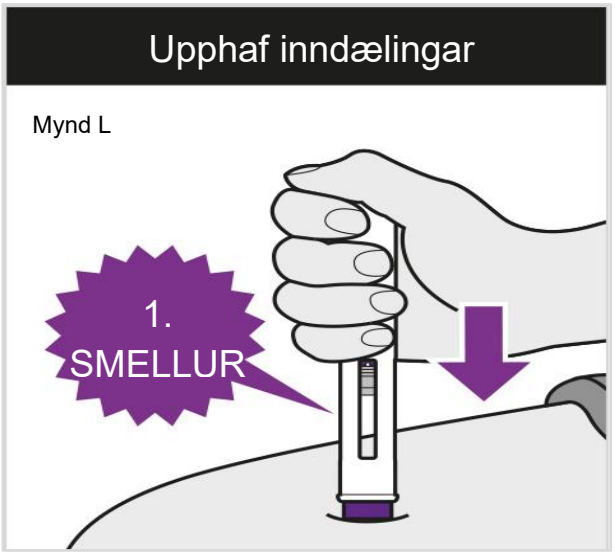
**Lestu leiðbeiningarnar í skrefi 6 alveg til enda áður en þú byrjar á að sprauta þig til að tryggja að þú gefir fullan skammt.**

- Settu fjólubláu nálarhlíf OTULFI áfyllta lyfjapennans beint ofan á húðina við 90-gráðu horn. Vertu viss um að sjá á skoðunargluggann (sjá **mynd K**).




**Athugið:** Ekki halla OTULFI áfyllta lyfjapennanum, það er til að tryggja að sprautað sé undir húðina (í fituvefinn).

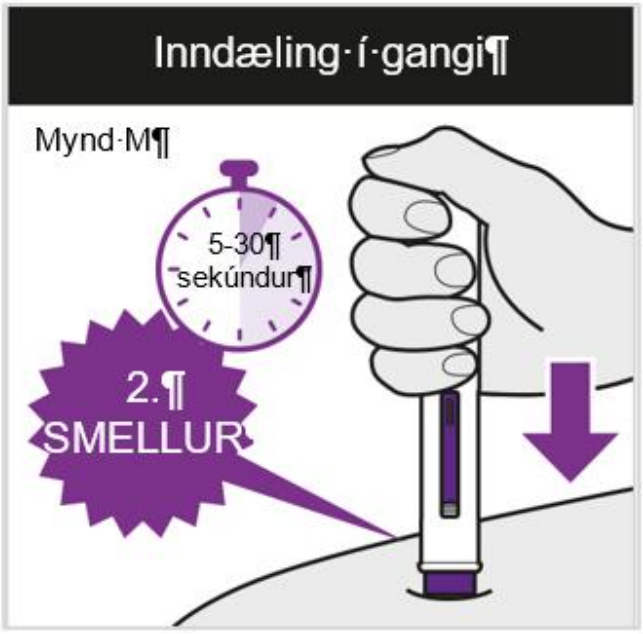
- Með einni hreyfingu skaltu þrýsta OTULFI áfyllta lyfjapennanum þétt niður á húðina og halda honum kyrrum þar til þú heyrir **fyrsta smellinn**. Það þýðir að inndæling sé hafin (sjá **mynd L**).




- Líttu á skoðunargluggann til að ganga úr skugga um að fjólublái vísirinn hreyfist meðan á inndælingunni stendur.

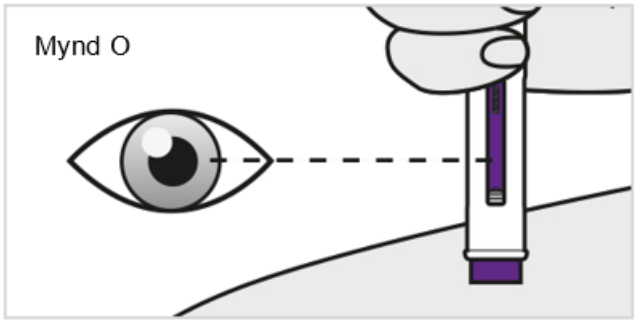
- Haltu áfram að þrýsta OTULFI áfyllta lyfjapennanum niðri á stungustaðnum og hlustaðu eftir **öðrum smelli** sem þýðir að inndælingunni sé næstum því lokið. Þetta getur tekið á milli **5 til 30 sekúndur** (sjá **mynd M**).

**Ekki** lyfta OTULFI áfyllta lyfjapennanum upp frá húðinni þegar smellur tvö heyrist því að ekki er víst að öllu lyfinu hafi verið dælt inn.




- Eftir að þú heyrir smell í annað skiptið skaltu halda áfram að halda OTULFI áfyllta lyfjapennanum á sínum stað og **telja rólega upp í 5** (sjá **mynd N**).

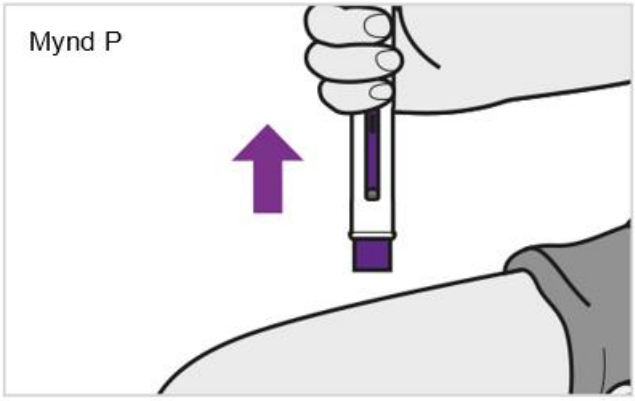
- Á meðan OTULFI áfyllta lyfjapennanum er haldið á sínum stað skaltu ganga úr skugga um að fjólublái vísirinn sé nú að fullu leyti sýnilegur í skoðunargluggganum og sé hættur að hreyfast (sjá **mynd O**).




**Ekki** reyna að endurtaka inndælinguna með nýjum OTULFI áfylltum lyfjapenna ef fjólublái vísirinn fyllir ekki alveg út í skoðunargluggann eftir inndælingu eða þú telur að þú hafir ekki fengið fulla inndælingu. Hringdu í lækninn ef þetta gerist.

**Skref 7** **OTULFI áfyllti lyfjapenninn tekinn af húðinni**

- Þegar inndælingunni er lokið skaltu lyfta OTULFI áfyllta lyfjapennanum beint upp frá húðinni (sjá **mynd P).**




**Athugið:** Fjólubláa nálarhlífin mun renna fram og hylja nálina.
**Ekki** setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI áfyllta lyfjapennann.

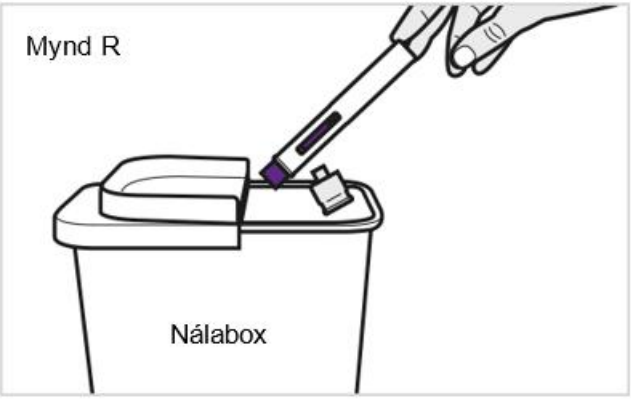
- Ef þú sérð blóð á stungustaðnum skaltu þrýsta grisju eða bómullarhnoðra á húðina þar til blæðing stöðvast (sjá **mynd Q**).

**Ekki** nudda stungustaðinn.

- Henda á notuðum OTULFI áfylltum lyfjapenna eins og lýst er í **skrefi 8** og á **mynd R.**

**Skref 8** **Förgun OTULFI áfyllts lyfjapenna**

Strax eftir notkun skaltu setja notaða OTULFI lyfjapennann og glæru pennahettuna í ílát sem er stunguhelt, eins og nálabox (sjá **mynd R**).




**Ekki** setja glæru pennahettuna aftur á OTULFI lyfjapennann.

**Ekki** henda (farga) OTULFI áfylltum lyfjapenna með venjulegu heimilissorpi.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi ásamt nálaboxinu í samræmi við gildandi reglur.

Henda má sprittþurrkum og öðrum fylgihlutum með venjulegu heimilissorpi.

**Ávallt skal geyma nálabox þar sem börn ná ekki til.**

**Geymið OTULFI áfylltan lyfjapenna og öll lyf þar sem börn ná ekki til.**